

AUSWIRKUNG
DER PRÄMEDIKATION
MIT DMPS UND/ODER X-PREP
AUF DIE SONOGRAPHISCHE
DARSTELLBARKEIT
DER ABDOMINALORGANE

- EINE RANDOMISIERTE
KLINISCHE STUDIE -

Gudrun Littig

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. med. Eberhard Buchborn

AUSWIRKUNG DER PRÄMEDIKATION MIT
DMPS UND/ODER X-PREP
AUF DIE SONOGRAPHISCHE DARSTELLBARKEIT
DER ABDOMINALORGANE

- EINE RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE -

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gudrun Littig

München
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Loeschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Walter Heldwein

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort	1
1 Einleitung	
1.1 Das Impuls-Echo-Verfahren	2
1.2 Anwendung des Impuls-Echo-Verfahrens in der Ultraschalldiagnostik	3
1.3 Wichtige physikalische und technische Parameter der Sonographie	4
1.4 Abbildungsverfahren der Sonographie	6
1.5 Stellenwert der Sonographie in der klinischen Diagnostik	8
1.6 Zur Schädigungsmöglichkeit durch diagnostischen Ultraschall	11
1.7 Darmgase	12
1.8 Einsatz von Polysiloxanen	13
1.9 Entblähung durch abführende Maßnahmen	14
2 Anlaß und Ziel der Studie	15
3 Material und Methoden	
3.1 Studiencharakterisierung	16
3.2 Therapieschemata	16
3.3 Vorbereitungsplan	17
3.4 Randomisierung	18
3.5 Patientenrekrutierung	19
3.51 Aufnahmekriterien	19
3.52 Ausschlusskriterien	19
3.53 Drop-outs	22
3.6 Zielkriterien	23
3.61 Reliabilität der Zielkriterien- befundung	25
3.7 Datenverarbeitung und Statistik	28

	Seite
4 Feldbericht	
4.1 Dauer der Sammelphase	29
4.2 Rekrutierung und Datendokumentation	29
4.3 Zeitpunkt und Ausführung der Zielkriteriendokumentation	29
4.4 Ausführung der Rekrutierung	30
4.5 Koordination der Studie mit dem Stationsbetrieb	30
4.6 Biometriker	31
4.7 Fortsetzung der Studie nach Zwischenauswertung	31
5 Zwischenauswertung	32
5.1 Behandlungsgruppen	32
5.2 Pankreas	33
5.3 Aorta	34
5.4 Rechte Niere	35
5.5 Linke Niere	37
5.6 Verträglichkeit	38
6 Endauswertung	40
6.1 Vergleichbarkeit der vier Behandlungsgruppen	40
6.2 Drop-outs	43
6.3 Strukturgleichheit der Gruppen ohne Drop-outs	45
6.4 Analyse der Zielkriterien	
6.41 Aorta	46
6.42 Pankreas	47
6.43 Rechte Niere	48
6.44 Linke Niere	50
6.45 Zusammenfassung der Ergebnisse	51

	Seite
6.5 Verträglichkeit	55
6.6 Sonstige Auswertungen	
6.61 Akzeptanz	56
6.62 Nicht in die Studie aufgenommene Patienten	57
6.63 Diagnosen der dokumentierten Patienten	59
7 Diskussion	60
8 Zusammenfassung	70
Anhang	
Literaturverzeichnis	- 74 -
Studienprotokoll	- 82 -
Dokumentationsbogen (Stammdaten)	- 89 -
" (Zielkriteriendokumentation)	- 90 -

Vorwort

Die in der medizinischen Diagnostik angewandte Sonographie beruht auf dem Impuls-Echo-Verfahren. Eine kurze Erläuterung dieses Verfahrens erscheint angebracht, um ihren großen Stellenwert im Rahmen der heute gebräuchlichen Organdiagnostik verstehen, aber auch um die Grenzen ihrer Anwendung erkennen zu können.

Neben der ständigen technischen Verbesserung der eingesetzten Ultraschallgeräte könnte, falls möglich, eine Verringerung bekannter physiologischer Störfaktoren den Einsatzbereich der Sonographie ausweiten.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende klinische Studie befaßte sich mit der Frage, ob eine Vorbereitung mit den Karminativum Dimethylpolysiloxan und/oder dem Sennaextrakt X-Prep nachprüfbar die Untersuchungsbedingungen durch Verringerung des intestinalen Luftgehalts verbessert.

1 EINLEITUNG

1.1 Das Impuls-Echo-Verfahren

Die Schallausbreitung erfolgt durch die kurzfristige mechanische Auslenkung der einzelnen Moleküle des schalleitenden Mediums längs zur Ausbreitungsrichtung.

Trifft Schall dabei auf ein andersartiges Medium, so wird, entsprechend den Gesetzmäßigkeiten der mechanischen Longitudinalwellen, ein gewisser Anteil reflektiert, der dann als Echo zum Ausgangsort des Schallimpulses zurückkehrt.

Das Echo ist durch LAUFZEIT und LAUTSTÄRKE charakterisiert. Die Laufzeit t steht nach der Formel $2s = v \cdot t$ in Zusammenhang mit der Entfernung s zwischen Schallquelle und der reflektierenden Grenzfläche und der Schallausbreitungsgeschwindigkeit v .

Die Lautstärke = Echointensität I ist abhängig vom Härteunterschied zwischen schalleitendem und reflektierendem Medium. Ein Maß für die Härte ist der akustische Widerstand, auch IMPEDANZ Z genannt, welcher von der Dichte ρ eines Stoffes und der Schallgeschwindigkeit v in diesem nach der Formel: $Z = \rho \cdot v \cdot 100$ abhängt.

Den Zusammenhang zwischen der Echointensität und dem Impedanzunterschied geben die Fresnelschen Gleichungen wieder:

$$\frac{E_r}{E_e} = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$$

E_e = einfallende Schallwelle

E_r = reflektierter Anteil

Z_1 = Impedanz des schalleitenden Mediums

Z_2 = Impedanz des reflektierenden Mediums

Je größer der Impedanzunterschied umso größer ist auch der Anteil der Schallwelle, der als Echo reflektiert wird, d.h. desto lauter ist das Echo. Der restliche Schallanteil breitet sich weiter in der echobildenden Struktur aus.

1.2 Anwendung des Impuls-Echo-Verfahrens in der Ultraschalldiagnostik

Auch zwischen den Körpergeweben bestehen Unterschiede der Dichte, der Schallausbreitungsgeschwindigkeit und des akustischen Widerstands.

Einige Beispiele:

	v (m/sec)	ρ (g/cm ³)	Z (10 ⁵ g cm ⁻² sec ⁻¹)
Fett	1476	0,928	1,37
Muskel	1568	1,058	1,66
Leber	1570	1,055	1,66
Gehirn	1521	1,040	1,58
Wasser	1496	0,997	1,49
Knochen	3360	1,85	6,2
Luft	331	0,0012	41,3 · 10 ⁻⁵

Zwischen den Körperweichteilen, deren Impedanz größenordnungsmäßig der des Wassers entspricht, bestehen nur geringe Impedanzunterschiede.

Ein an der Körperoberfläche ausgesandter Schallimpuls wird aufgrund dieser kleinen Impedanzunterschiede an Gewebegrenzflächen nur zu einem geringen Anteil als Echo reflektiert, während der überwiegende Anteil weiter in den Körper eindringt. Somit können einerseits viele Grenzflächen andererseits auch tiefergelegene Strukturen dargestellt werden.

Dagegen unterscheiden sich die akustischen Widerstände der Weichteile gegenüber denen des Knochens bzw der Luft erheblich. An derartigen Grenzflächen wird fast der gesamte Schallimpuls als Echo reflektiert, sodaß dahinterliegende Strukturen nicht zur Darstellung kommen.

Am Übergang Luft/Gewebe werden ca 99% der Schallenergie reflektiert, der hinter luftgefüllten Darmschlingen liegende Bereich ist einer sonographischen Untersuchung deswegen kaum zugänglich. Sogar die minimale Luftschicht zwischen Schallkopf und Haut muß durch ein spezielles Kontaktgel beseitigt werden um die Untersuchung zu ermöglichen.

1.3 Wichtige physikalische und technische Parameter der Sonographie

Axiale Auflösung

Der kleinstmögliche Abstand zweier mit Hilfe des Impuls-Echo-Verfahrens meßbarer Grenzflächen, die axiale Auflösung, hängt von der Wellenlänge des verwendeten Schallimpulses ab. Es gilt $\Delta s > \lambda$. Daraus ergibt sich, daß die axiale Auflösung (Δs) im Bereich der eingesetzten Wellenlänge (λ) liegt. Die Wellenlänge verhält sich zur Frequenz indirekt proportional. Für die medizinische Ultraschalldiagnostik soll das axiale Auflösungsvermögen im Millimeterbereich liegen. Entsprechend werden Frequenzen im Ultraschallbereich zwischen 1 und 10 MHz verwendet.

Laterale Auflösung

Hiervon muß die seitliche Auflösung unterschieden werden, die bei definierter Wellenlänge geringer als die entsprechende axiale Auflösung ist. Sie ist durch die Breite der sogenannten Schallkeule bedingt. Diese entspricht dem Bereich der maximalen Schallintensität, der von den sich kugelförmig von einem Punkt des Sendekristalls ausbreitenden Elementarwellen gebildet wird. Aufgrund von Interferenzen dieser Elementarwellen ist der Bereich des maximalen Schalldrucks räumlich begrenzt. Dieses Maximum kann in etwa durch eine senkrecht auf dem Punkt des Schallkopfes stehende Keule beschrieben werden und ist dem Lichtkegel einer punktförmigen Lichtquelle vergleichbar. Die Breite dieser Schallkeule hängt von der Frequenz und dem Durchmesser des Sendekristalls ab.

Zwei in gleicher Entfernung vom Schallkopf liegende Punkte können nur dann getrennt durch Echos wahrgenommen werden, wenn sie sich nicht im Bereich ein und derselben Schallkeule befinden.

Absorption und Eindringtiefe

Mit steigender Ultraschallfrequenz verbessert sich das Auflösungsvermögen, nimmt jedoch die Eindringtiefe ab.

Dementsprechend eignen sich zur Untersuchung hautnaher Organe wie z.B. der Schilddrüse höhere Frequenzen zwischen 5 und 7,5 MHz. Zur Untersuchung der Abdominalorgane ist jedoch eine Eindringtiefe von ca 20 cm erforderlich, dafür eignen sich Frequenzen zwischen 2,8 und 3,5 MHz.

Tiefenausgleich und dorsale Schallverstärkung

Da die Schallintensität immer wegen Absorption und Reflexion in der Tiefe abnimmt, bewirken gleichartige Grenzflächen in tieferen Gewebsschichten schwächere Echos als in oberflächennahen. In den verwendeten Ultraschallgeräten werden durch den sogenannten Tiefenausgleich Echos vergleichbarer Strukturen aus unterschiedlichen Tiefen elektronisch derart verstärkt, daß sie mit der gleichen Intensität abgebildet werden. Dieser Tiefenausgleich ist normalerweise auf die Absorption durch Gewebe eingestellt. Da die Absorption in flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen geringer ist, erscheinen die Echos dorsal einer Zyste intensiver als die der Umgebung. Dieser Effekt wird dorsale Schallverstärkung oder Echoplus genannt. Man kann dieses Phänomen diagnostisch nutzen um Zysten von echoarmen soliden Strukturen zu unterscheiden.

Streuung

Neben Reflexion und Absorption unterliegt Schall im Gewebe auch der Streuung. Ein Teil der auf eine akustische Grenzfläche auftreffenden Schallwelle gehorcht nicht den Reflexionsgesetzen, sondern wird in nicht voraussagbare Raumrichtungen abgelenkt. Durch Streuung gelangen aber auch Echos von Grenzflächen, die nicht senkrecht zur Schalleinfallrichtung stehen und somit streng nach dem Reflexionsgesetz gar nicht abgebildet werden dürften, zum Empfänger zurück. So ist es zu erklären, daß beispielsweise die gesamte Nierenkontur abgebildet werden kann, wenn parallel

ausgerichtete Ultraschallbündel auf die Niere treffen. Allerdings sind die Echos der tangential getroffenen Nierenpole deutlich schwächer als die der senkrecht zur Schalleinfallrichtung stehenden Grenzflächen.

Zur optimalen Abbildung akustischer Grenzflächen sollte der Schall also möglichst senkrecht auf sie fallen.

1.4 Abbildungsverfahren der Sonographie

Schallkopf

Zur Erzeugung der gewünschten Frequenzen benutzt man Schallköpfe, die polargebaute Kristalle z.B. aus Bariumtitanat oder Pleizirkonat enthalten. Legt man an einen derartigen Kristall eine Wechselspannung an, so wird er zu mechanischen Schwingungen angeregt, die in das angrenzende Körpergewebe fortgeleitet werden (umgekehrter piezoelektrischer Effekt). Die zurückkommenden Echos bewirken eine mechanische Verformung des nicht schwingenden Kristalls, dabei entstehen Ladungsverschiebungen, die als Spannung abgegriffen werden können (piezoelektrischer Effekt).

Der gleiche Kristall fungiert somit sowohl als Sender als auch als Empfänger. Der Arbeitszyklus eines derartigen Schallkopfes läuft folgendermaßen ab:

Nach Abgabe eines kurzen Schallimpulses wird er solange auf Empfang geschaltet bis auch in den tiefsten Gewebsschichten erzeugte Echos eingetroffen sein können. Anschließend wiederholt sich dieser Vorgang. Ein Schallkopf der Frequenz 2,5 MHz sendet ca 0,3% seines Arbeitszyklus und empfängt während ca 99,7% der Zeit.

Bildliche Darstellung der empfangenen Echolaufzeiten und -intensitäten

Die Zeitdifferenz zwischen Aussendung der Schallwelle und Empfang des Echos liegt bei der Ultraschalldiagnostik im Millisekundenbereich. Zur Messung solcher Zeitspannen verwendet man zweckmäßigerweise einen Oszillographen. An das horizontale Ablenkkfeld der Oszillographenröhre wird eine Sägezahnspannung angelegt, bei der die Dauer eines Sägezahns genau einem Arbeitszyklus des Schallkopfes entspricht. An das vertikale Ablenkkfeld legt man die am Schallkopf entstehende, geeignet verstärkte Spannung an. Dadurch wird für jedes auf den Empfänger auftreffende Echo ein positiver Ausschlag auf dem Oszillographenschirm erhalten.

Bei der Registrierung wird also auf der horizontalen Achse die Laufzeit der Echos und damit die Entfernung der echogebenden Strukturen vom Schallkopf, auf der vertikalen Achse die Intensität der Echos aufgezeichnet.

Eine derartige Darstellung wird als "amplitudenmodulierte", "A-modulierte", "A-scan" Diagnostik bezeichnet. Sie wird in der neurologischen und ophthalmologischen Diagnostik angewandt.

Es ist aber auch möglich die Lautheit des Echos durch die Helligkeit des zugehörigen Lichtpunktes auf dem Oszillographen auszudrücken. Die theoretisch möglichen Echointensitäten werden in bis zu 64 Intensitätsbereiche eingeteilt, denen jeweils ein Helligkeitswert auf einer Grautreppe zugeordnet ist.

Dies wird "B-Modulation" oder "B-scan" (B steht für brightness) genannt. Zur Wiedergabe der gesamten Echoinformation ist dabei nur eine einzige Zeile des Oszillographenschirms nötig.

Beim COMPOUND-CONTACT-VERFAHREN sendet der Schallkopf nur einen gebündelten Schallstrahl aus. Durch manuelle Bewegung des Schallkopfes wird ein zweidimensionales, stehendes Schnittbild aufgebaut. Der Untersucher sieht, wie das Bild synchron mit der Schallkopfbewegung als Zusammensetzung (to compound) der Echos vieler einander benachbarter Ultraschallstrahlen langsam entsteht.

In den letzten Jahren hat sich gegenüber dem Compound-Contact-Verfahren das REAL-TIME-VERFAHREN weitgehend durchgesetzt. Sein großer Vorteil liegt im schnellen Bildaufbau. Durch geeignete Konstruktion des Schallkopfes entstehen dabei 15-30 Einzelbilder pro Sekunde. Bewegungsabläufe werden nahezu naturgetreu wahrgenommen. Durch Kippen und Verschieben des Schallkopfes können beliebig viele Schichten in schneller Folge gelegt werden. So entsteht der Eindruck einer dreidimensionalen Abbildung.

1.5 Stellenwert der Sonographie in der klinischen Diagnostik

Die laufende technische Weiterentwicklung der Sonographiegeräte ermöglicht durch das größere Auflösungsvermögen eine qualitativ verbesserte bildliche Darstellung der Abdominalorgane.

Mit den heute gebräuchlichen mobilen Real-time-Geräten ist die Oberbauchsonographie zu einer leicht anwendbaren, risikolosen, in kurzer Zeit durchführbaren und beliebig oft wiederholbaren Untersuchungsmethode geworden.

Dies erweist sich besonders nützlich in AKUTSITUATIONEN, um einerseits die Indikation invasiver Untersuchungsverfahren zu präzisieren andererseits eine gezielte Therapie einleiten zu können.

Bei den im folgenden aufgeführten Fragestellungen hat sich die Sonographie als besonders aussagefähig erwiesen:

Ikterus

akuter Harnstau

akute Pankreatitis

Abszesse

Blut in der freien Bauchhöhle

Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung kann in über 90% der Fälle ein extrahepatischer von einem zellulären Ikterus unterschieden werden.

Bei hochfieberhaften Harnwegsinfekten ist wegen der Gefahr einer Urosepsis der Ausschluß eines akuten Harnstaus sehr dringlich. Sonographisch ist er rasch und einfach zu erbringen.

Der klinische Verdacht auf eine akute Pankreatitis läßt sich sonographisch durch den Nachweis eines ödematös vergrößerten Organs erhärten.

Abszesse als Ursache einer Sepsis, vor allem im Bereich der Leber, sind in der Regel im Ultraschall gut darstellbar.

Postoperativ und nach stumpfen Bauchtraumen können Einblutungen in die Bauchhöhle schnell sonographisch erkannt werden.

Die ROUTINEDIAGNOSTIK zahlreicher Krankheitsbilder wird durch den Einsatz der Oberbauchsonographie vereinfacht.

Konkremente in der Gallenblase sind mit einer Sicherheit von ca 95% erkennbar. Auch die röntgenologisch "stumme" Gallenblase kann dargestellt werden. Dagegen sind Konkreme in den Gallenwegen nur in etwa 50% diagnostizierbar. Die konventionelle Röntgendarstellung von Gallenblase und -wegen ist durch die Sonographie weitgehend abgelöst worden.

Neben der Computertomographie ermöglicht die Sonographie die direkte Abbildung des Pankreasparenchyms. Die klinisch manifeste chronische Pankreatitis zeigt typische Veränderungen der Echostruktur des Organs. Mit besonders hoher Treffsicherheit sind Pankreaspseudozysten erkennbar bzw können vor einer ERCP als eventuelle Kontraindikation ausgeschlossen werden.

Eine homogene Verdichtung des Reflexmusters weist auf eine Fettleber hin. Unregelmäßigkeiten der Außenkontur in Verbindung mit Aszites und Milzvergrößerung erhärten den Verdacht auf Leberzirrhose.

Schrumpfnieren unterschiedlicher Genese sind in der Regel, vor allem rechtsseitig, darstellbar.

Besondere Bedeutung kommt der Oberbauchsonographie bei der TUMORDIAGNOSTIK zu.

Bei der Tumorsuche ist sie die Methode der Wahl. Asymptomatische Nierentumoren werden nicht selten als Zufallsbefunde entdeckt. Tumoren in der Leber sind zuverlässig erkennbar. Lebermetastasen sind ab einem Durchmesser von 8 mm differenzierbar. Die Unterscheidung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom gelingt mit ca 85% Wahrscheinlichkeit. Die gute sonographische Erkennbarkeit von Lymphomen und Lymphknotenmetastasen im paraaortalen Bereich ist besonders für die Verlaufskontrolle und Zytostatikatherapie bedeutsam.

Bei verdächtigen Befunden kann Malignität durch die ULTRASCHALLGEZIELTE FEINNADELPUNKTION in 80 - 85% gesichert werden, falsch positive Befunde sind selten.

1.6 Zur Schädigungsmöglichkeit durch diagnostischen Ultraschall

Wenn möglich wird heutzutage der Ultraschalldiagnostik der Vorzug vor alternativen mit ionisierender Strahlung arbeitenden Untersuchungsmethoden gegeben, da ihr Einsatz sowohl für den Patienten als für den Untersucher als risikolos angesehen wird. Wie bei jedem Verfahren, bei dem physikalische Energie auf den Körper einwirkt, können auch bei Anwendung von Ultraschall Wechselwirkungen mit dem Körpergewebe entstehen. Bekannterweise wird durch Absorption von Schall im MHzbereich im Gewebe Wärme erzeugt, was in der physikalischen Therapie ausgenutzt wird. Seit dem Beginn des diagnostischen Einsatzes von Ultraschall wurden seine biologischen Effekte intensiv untersucht. Die zahlreichen bisher veröffentlichten Untersuchungen (Übersichten bei WOODWARD et al 1973, TAYLOR 1974, BAKER et al 1984, ROTT 1981) lassen darauf schließen, daß die in der medizinischen Diagnostik eingesetzten Ultraschallintensitäten nicht schädlich für den menschlichen Körper insbesondere nicht mutagen bzw. teratogen sind (Communication from the AIUM Bioeffects Committee 1977). Bei Abwägung von Nutzen und dem theoretisch bis jetzt nicht endgültig ausschließbaren Risiko der Sonographie wird man sie also, besonders aus Strahlenschutzgründen, beruhigt einsetzen können.

Bei einem nicht zu vernachlässigendem Prozentsatz der Sonographien können ihre diagnostischen Vorteile und ihre Risikolosigkeit jedoch nicht genutzt werden, da physiologische Störfaktoren eine ausreichende Darstellbarkeit der zu untersuchenden Organe verhindern.

Wie bereits bei den physikalischen Grundlagen der Methode dargelegt, sind es im Abdominalbereich neben den Rippenknochen vor allem luftgefüllte Anteile des Gastrointestinaltraktes, die tiefergelegene Organanteile überlagern und der sonographischen Diagnostik entziehen können.

Manchmal gelingt es durch entsprechendes Legen der Schallschnitte oder geeignete Lagerung des Patienten diese Barrieren aus dem untersuchten Querschnitt auszublenken. Häufig ist es jedoch auch dann nicht möglich von intestinale Gas überlagerte Organe ausreichend im Ultraschall darzustellen. Gelingt es, ein weitgehend gasfreies Abdomen zu erhalten, wäre dies ein großer Vorteil für die Abdominalsonographie.

1.7 Darmgase

Gas ist bei allen Menschen im Magendarmtrakt als physiologischer Bestandteil enthalten.

Sehr viele Menschen haben einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Meteorismus, ohne daß sie dadurch Beschwerden hätten. Häufig macht sich diese Tatsache erst bei einer notwendigen Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung störend bemerkbar. Etwa 70% (WEISS 1974) der intestinalen Gase entsprechen verschluckter Luft.

Bei manchen Personen nimmt diese AEROPHAGIE, wegen oft unbewußter Aufregung, Anspannung oder Angst, ein derartiges Ausmaß an, daß die beim Essen, Trinken oder Rauchen mitverschluckte Luft gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl, Aufstoßen, Flatulenz oder krampfartige Leibschmerzen verursachen kann.

Ungefähr 30% der Darmgase lassen sich auf bakterielle oder chemische Einwirkungen auf den Darminhalt zurückführen. Nur sehr selten sind Erkrankungen, die eine pathologische Veränderung der Verdauungsphysiologie zur Folge haben, die Ursache eines Meteorismus.

Die im Intestinum befindlichen Gase sind häufig in kleinen Schleimbläschen eingeschlossen und können so schwerer aus dem Verdauungstrakt entweichen.

Schon lange Zeit bevor intestinale Gase bei der Sonographie Probleme bereiteten, wurde versucht, hierdurch verursachte Beschwerden zu therapieren. Der Erfolg war jedoch häufig unbefriedigend.

1.8 Einsatz von Polysiloxanen

1954 berichteten DAILY et al, GARSTER et al sowie HIRSCHOWITZ et al, daß eine Vorbehandlung mit Polysiloxanen die schleimüberzogenen Gasbläschen verringere und so die Magenschleimhaut während einer Gastroskopie besser beurteilbar mache.

Während der folgenden Jahre zeigten mehrere Studien (RIDER et al 1960, OSWALD 1961, ROBERTS et al 1963, BERNSTEIN et al 1974, ARIENTI et al 1984), daß Beschwerden wie Blähungen, Aufstoßen, Völlegefühl nach Behandlung mit Polysiloxanen rückläufig waren oder vollständig verschwanden. Diese Behandlung brachte bessere Erfolge als die bis dahin üblichen Verfahren wie Diät, Gabe von Sedativa oder von Anticholinergica. In kontrollierten Doppelblindstudien (BERNSTEIN et al 1974, BERNSTEIN, KASICH 1974, WEISS 1969) war Polysiloxan signifikant gegenüber Placebo überlegen. Zum Teil wurde nicht nur die subjektive Linderung von Beschwerden als Kriterium herangezogen, sondern auch eine Verminderung des Darmgasgehaltes anhand von Abdomenübersichtsaufnahmen dokumentiert (RIDER 1960, WEISS 1974).

Die verwendeten Polysiloxane werden zu den Siliconen gezählt. Silicone sind Polymere mit dem Grundgerüst einer Kette aus Silicium- und Sauerstoffatomen, an denen jeweils ein organischer Rest angekoppelt ist. Die Silicone sind physiologisch inert. Sie wirken aber auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften als Entschäumer, indem sie die Oberflächenspannung herabsetzen und so Blasen zum Kollabieren bringen bzw ihr Entstehen verhindern. Diese Eigenschaft der Silicone ist zuerst in technischen Produktionsverfahren wie bei der Herstellung von Getränken oder Sirup genutzt worden.

Die in den verschiedenen Arzneyspezialitäten enthaltenen Silicone werden oft mit den synonym gebrauchten Begriffen Dimethylpolysiloxan (DMPS), Polydimethylsiloxan (PDMS), Methylsiloxan und Dimethylsiloxan bezeichnet.

Simethicone wurde als Bezeichnung für flüssige Methylsiloxane, die 4 bis 4,5% Kieselsäuregel zur Aktivierung enthalten, gewählt. In vielen englischsprachigen Studien wird damit aber auch der DMPS- Gehalt von Tabletten gemeint.

Ihre erste therapeutische Anwendung ist in der Tiermedizin zur Behandlung der Kolik bei Wiederkäuern (QUINN 1949) erfolgt.

Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen konnte bis jetzt keine Toxizität der Polysiloxane (Übersicht bei KIMURA, TREON, BENSON 1964) nachgewiesen werden. Im Magen-darmtrakt verhalten sie sich indifferent, beeinflussen weder die Verdauungsvorgänge noch die Darmflora.

1.9 Entblähung durch abführende Maßnahmen

Luftgefüllte Anteile von Dünn- bzw Dickdarm stören auch in der Röntgendiagnostik. Es ist teilweise üblich, vor der Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege bzw des Urogenitaltraktes Abführmittel zur Vorbereitung zu verabreichen. Zur raschen und gründlichen Darmentleerung vor diagnostischen Eingriffen hat sich das auf einem Sennaextrakt beruhende Mittel X-Prep bewährt (NAUJOKAT 1969, BLIESENER et al 1978, ERHART 1973, ANDERS 1974).

X-Prep enthält Extractum Sennae fructus acutifoliae mit standartisiertem Gehalt der Sennoside A und B. Die Senna-Glykoside werden den Anthrachinonen zugerechnet und gehören zur Gruppe der hydragogen Abführmittel. Nach Verabreichung werden die Glykoside gespalten. Die dabei entstehenden Aglykone (Emodine) werden mikrobiell in die spezifisch am Auerbachschen Plexus des Kolons wirkenden Metabolite (Anthrole bzw Anthrone) umgewandelt. Letztere bewirken eine lebhaftere Peristaltik und hemmen teilweise die Elektrolyt- und Wasserresorption, wodurch der Stuhl weicher und voluminöser wird. Durch die angeregte Kolonperistaltik kommt es zu einer beschleunigten, weitgehenden Darmentleerung (FORTH, RUMMEL 1980, HAUGER 1974, VERGAU et al 1973).

Bei gelegentlicher Einnahme treten keine gravierenden Nebenwirkungen auf. Kollaptischen Zuständen infolge von Volumemangel kann durch reichliche Flüssigkeitsgabe vorgebeugt werden. Beim Abusus derartiger Abführmittel kann es neben einer gutartigen, nach Absetzen reversiblen, melanotischen Pigmentierung der Kolonschleimhaut auch zu einer bleibenden Schädigung der Plexus myentericus kommen (Sewing 1984).

2 ANLASS UND ZIEL DER STUDIE

Je nach diagnostischer Fragestellung müssen Oberbauchsonographien in bis zu einem Viertel aller Fälle wiederholt werden, da einzelne Regionen nicht ausreichend darstellbar sind. Zum größten Teil ist dies durch Gasüberlagerung bedingt. Ein sehr großer Prozentsatz der Bevölkerung ist gebläht, ohne dies subjektiv in irgendeiner Weise als Beschwerde zu empfinden. Deswegen erscheint es *à priori* sinnvoll, entblähende Maßnahmen als Routinevorbereitung und nicht nur bei den Patienten, welche über meteoristische Symptome klagen, einzusetzen. Die Frage ist jedoch, ob man das gewünschte Ziel erreicht. Die Ergebnisse von Untersuchungen, die sich mit der Sonographievorbereitung befaßt haben, sind widersprüchlich. Auch weist ein Teil der bisher durchgeführten Studien erhebliche methodische Schwächen z.B. bezüglich Definition der Zielkriterien, Studiendesign oder Fallzahlen auf (siehe S 60 ff). Aus den erwähnten Gründen erschien es gerechtfertigt, mit Hilfe einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie anhand von gut definierten Zielkriterien die Wirksamkeit einer medikamentösen Vorbereitung zu testen. Geprüft wurden das Karminativum Dimethylpolysiloxan (DMPS) und/oder das Laxans X-Prep im Vergleich zu Placebo. Beide Arten der Vorbereitung waren in etlichen Studien als geeignet empfohlen worden.

Die Fragestellung dieser Studie lautet also:

Kann durch DMPS und/oder X-Prep die sonographische Darstellbarkeit von Abdominalorganen verbessert werden?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiencharakterisierung

Die Studie ist als prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie in Double-dummy-Technik konzipiert.

3.2 Therapieschemata

Durch die Anwendung der Double-dummy-Technik - d.h. für jedes Verumpräparat wird auch ein entsprechendes Placebo geführt - ergeben sich folgende 4 Therapiegruppen:

Gruppe	DMPS	X-Prep
A	Placebo	Placebo
B	Placebo	Verum
C	Verum	Placebo
D	Verum	Verum

DMPS wurde in Form von insgesamt 140 ml Paractol flüssig, das entspricht einer Gesamtdosis von 3500 mg DMPS (mittleres Molekulargewicht 24 000), X-Prep in einer Dosierung von 37,5 ml (1/2 Portionsflasche, enthält Extr. Sennae acufif. 15 ml, standartisiert auf Sennoside A und B: 75 mg) verabreicht.

Wegen der zu erwartenden deutlich unterschiedlichen Wirkung des Verumpräparates von X-Prep gegenüber dem Placebo ist hier eine Doppelblindführung im strengen Sinne nicht möglich.

Es erfolgte jedoch eine strikte organisatorische Trennung von Patientenrekrutierung und Erhebung der entsprechenden Daten der Dokumentationsbögen, einschließlich der Erfassung eventuell auftretender Arzneimittelnebenwirkungen, von der

Durchführung der Sonographien und der Dokumentation der Zielkriterien. Eine tendenzielle Beeinflussung der Befundung durch Kenntniss der Untersucher von Medikamentenwirkungen vor Durchführung der Ultraschalldiagnostik war somit weitestgehend ausgeschlossen.

3.3 Vorbereitungsplan

Um die Kontrolle der exakten Medikamenteneinnahme durch das Pflegepersonal zu erleichtern und um zu vermeiden, daß Untersucher, Pflegepersonal oder Patienten auf Grund der Vorbereitung auf die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Therapiegruppe schließen können, sind alle in die Studie aufgenommenen Patienten nach dem folgenden einheitlichen Plan vorbereitet worden.

Vorbereitungsplan

Tag 1	3 x 2 EBl Paractol = 3 x 500 mg DMPS	um 14.00, nach dem Abendessen, vor dem Schlafengehen
Tag 2	3 x 2 EBl Paractol = 3 x 500 mg DMPS UND 1/2 Flasche X-Prep	jeweils zu den Mahlzeiten um 14.00
		anschließend mindestens 1 l kohlensäurefreie Flüssigkeit im Laufe des Nachmittags
Tag 3		
= Tag der Untersuchung	1 x 2 EBl Paractol = 1 x 500 mg DMPS	um 7.00

Die Patienten erhielten die für sie im Rahmen des stationären Aufenthalts vorgesehene Kost.

Lediglich kohlenensäurehaltige Getränke waren nicht erlaubt. Zusätzliche Gabe von Karminativa und/oder Laxantien war nicht gestattet.

Endoskopien und Röntgenuntersuchungen (mit bariumhaltigen Kontrastmitteln) des Gastrointestinaltraktes durften nicht durchgeführt werden.

Am Untersuchungstag blieben die Patienten nüchtern.

Die Einnahme des speziell für den einzelnen Patienten ausgeteilten Medikamentensets, entsprechend des Plans, wurde durch das Pflegepersonal der jeweiligen Station überwacht.

Nach Dokumentation der sonographischen Zielkriterien war die individuelle Studienteilnahme mit der Befragung nach Akzeptanz und Nebenwirkungen beendet.

3.4 Randomisierung

Es sollten 200 Fälle in die Studie eingebracht und streng zufällig einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt werden. Die Zufallszuteilung erfolgte nach dem Verfahren von Efron. Es wurde eine Blockgröße von 20 gewählt. Die Randomisierungslisten wurden vom ISB (Institut für Statistik und Biomathematik der Universität München) erstellt. Der Hersteller (Chemiewerk Homburg) packte die entsprechenden Prüfpräparate von DMPS (Paractol) ab. Die entsprechenden Zubereitungen von X-Prep (bereitgestellt von der Herstellerfirma Mundipharma Limburg) wurden unter der Aufsicht des Biometrikers (J. Hasford) zugeordnet.

Abgesehen von der freundlicherweise erfolgten Bereitstellung der Prüfpräparate waren die beiden Firmen weder an Planung, noch an Durchführung oder Auswertung der Studie beteiligt.

Die Randomisierungslisten standen nur dem Chemiewerk Homburg und dem Biometriker zur Verfügung.

Die so erhaltenen identisch aussehenden Medikamentensets waren zur Identifizierung fortlaufend nummeriert.

Jeder neu in die Studie aufgenommene Patient bekam der Reihe nach eines der nummerierten Medikamentenpäckchen zugeteilt, welches mit seinem Namen versehen der jeweiligen Station zur Verfügung gestellt wurde. Die fortlaufende Nummer wurde auf den beiden Dokumentationsbögen des Patienten notiert.

3.5 Patientenrekrutierung

3.51 Aufnahmekriterien

Soweit für sie nicht einer der folgenden Ausschlußgründe galt, wurden alle Patienten, die während der Sammelphase neu auf die teilnehmenden Stationen kamen, in die Studie aufgenommen.

3.52 Ausschlußkriterien

Der intestinale Gasgehalt ist zwar einer der Haupteinflüsse hinsichtlich der Darstellbarkeit der Abdominalorgane in der Sonographie, es gibt aber auch zahlreiche andere Faktoren auf Grund derer die Beurteilbarkeit eingeschränkt sein kann. In dieser Studie sollte die entblähende Wirkung der vier Therapiezeige geprüft werden. Es schien geraten, derartige Faktoren, die ein Erkennen etwaiger Behandlungswirkungen stark erschweren oder unmöglich machen könnten, als Ausschlußkriterien für eine Teilnahme zu werten.

Man hoffte, sich hierdurch möglichst weit dem, in einem lebenden Organismus natürlich nur theoretisch denkbaren, Fall einer nur von den Therapiearten beeinflussten sonographischen Darstellbarkeit zu nähern.

Es wurden folgende Ausschlußkriterien festgelegt:

1. Übergewicht von mehr als 20% des Brocagewichtes
2. Gravidität
3. In den letzten 4 Tagen durchgeführte Endoskopien bzw Röntgenuntersuchungen (mit bariumhaltigen Kontrastmitteln) des Gastrointestinaltraktes
4. Schwerkranke Patienten in sehr schlechtem AZ (Im Dokumentationsbogen als "bettlägerige Patienten" angeführt)
5. Vorausgegangene Intensivtherapie
6. Diarrhoe
7. Medizinische Notfallsituationen, die zwingende Sofortmaßnahmen erfordern
8. Frühere Teilnahme an der Studie

Die Ausschlusskriterien sind wie folgt begründet:

zu 1. Höhergradige Adipositas

Übergewicht von mehr als 20% des Brocagewichtes (= Körpergröße in cm - 100) erschwert die sonographische Beurteilbarkeit aufgrund mehrerer Faktoren:

Zum einen verlängert ein dickes subkutanes Fettpolster den Weg des Ultraschalls bis er auf die Abdominalorgane trifft. Es wird mehr Schall absorbiert, die Eindringtiefe reicht möglicherweise nicht mehr aus. Die Diagnostik tiefergelegener Organe wird von vorneherein erschwert.

Als zweites findet sich bei Adipösen häufig eine Kranialverlagerung des Querkolons. Dies führt nach WITTICH u. Mitarb. (1981) zur vermehrten Gasüberlagerung des Pankreas und verschlechtert dessen Beurteilbarkeit.

Drittens ist die Wahrscheinlichkeit größer, daß auch das mesenteriale Fett vermehrt ist (BREE, SCHWAB 1981). Es behindert, wie mehrere Untersuchungen (BEHAN et al 1978, NEIMAN et al 1981, BREE et al 1981) gezeigt haben, durch starke Echoreflexion und Streuung die Ultraschalldiagnostik.

Es hat somit andere Charakteristika als subkutanes Fettgewebe. Dies beruht wohl auf dem großen Anteil an Bindegewebssepten und Gefäßen, was zu einem sehr inhomogenen Aufbau führt.

zu 2. Gravidität

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zunehmend zu Verlagerungen der Abdominalorgane. Auch hierdurch ist von vorneherein die Beurteilbarkeit im Abdominalsonogramm beeinträchtigt. Zusätzlich sind hier eventuell auftretende Medikamentennebenwirkungen schwerer zu werten.

zu 3. Röntgendiagnostik mit bariumhaltigen Kontrastmitteln
Experimentelle und klinische Untersuchungen (LEOPOLD et al 1971, DENIS et al 1978) haben gezeigt, daß mit bariumhaltigem Kontrastmittel gefüllte Darmschlingen eine sonographische Beurteilung der viszeralen Anatomie sehr stark erschweren bzw unmöglich machen.

Barium schwächt ausgesandte Ultraschallbündel derart ab, daß ausreichende Echos aus den dahinterliegenden Strukturen nicht mehr empfangen werden können. Nach einer Verweildauer von 1 bis 2 Tagen im Gastrointestinaltrakt erscheint das Bariumgemisch zwar als abgrenzbare echogebende Struktur, eine befriedigende Darstellbarkeit hinter dieser ist aber noch nicht gegeben. Wasserlösliche Kontrastmittel haben keine derartigen Effekte.

Endoskopische Untersuchungen des Magendarmtraktes
Zur lückenlosen endoskopischen Beurteilung der Schleimhaut ist es nötig, den Magen bzw die Darmschlingen durch Luftinsufflation zur Entfaltung zu bringen.
Es ist bekannt, daß eine anschließend durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Abdomens kaum verwertbare Befunde erbringt.

zu 4 mit 7

Eine Reihe von Gründen macht eine Vorbereitung nach Plan unmöglich oder läßt zumindest mit hoher Wahrscheinlichkeit erwarten, daß vom Plan abgewichen werden muß. Würden in diesen Fällen Patienten an der Studie teilnehmen, könnten viele Fälle wegen unregelmäßiger Vorbereitung nicht in die Endauswertung einbezogen werden. Deshalb galten Diarrhoe, vorausgegangene Intensivtherapie, schwere Erkrankungen mit sehr schlechtem Allgemeinzustand und medizinische Notfallsituationen, die zwingende vom Studienplan abweichende Sofortmaßnahmen (etwa Notfallendoskopien, Nahrungskarenz und parenterale Ernährung, Hämodialyse, langdauernde Stoffwechseltests u.a.m.) erfordern, als Ausschlußkriterien für eine Studienteilnahme.

zu 8 Ebenso wurde ein Patient nicht wiederholt in die Studie aufgenommen.

3.53 Drop-outs

Traten diese Ausschlußgründe während der Vorbereitungszeit neu auf, so führte dies zum individuellen Studienabbruch. Diese Fälle wurden als vorzeitige Ausscheider (Drop-outs) bezeichnet.

3.6 Zielkriterien

Zum interindividuellen Vergleich der sonographischen Darstellbarkeit der Abdominalorgane sind definierte Zielkriterien erforderlich.

Bei der B-scan Sonographie wird, im Gegensatz zum Summationsbild einer röntgenologischen Abdomenübersichtsaufnahme, bei einer bestimmten Position des Schallkopfes jedoch nur eine Schnittebene erfaßt. Durch standardisierte Schallkopfpositionen erzielte Schnittbilder verschiedener Patienten sind auf Grund der individuell variablen Lage der Abdominalorgane nur schwer miteinander zu vergleichen, da jeweils unterschiedliche Anteile der Organe abgebildet werden.

Deshalb wurden den Zielkriterien definierte Organstrukturen zugrunde gelegt, die folgende Voraussetzungen erfüllen sollten:

1. Vergleichbarkeit der Befundungen durch exakte Größenbestimmung und gute Abgrenzbarkeit.
2. Organe mit erfahrungsgemäß häufiger Gasüberlagerung.
3. Organe mit klinisch relevanten pathologischen Veränderungen.

Dementsprechend wurden vier Zielkriterien, orientiert an der Darstellbarkeit von AORTA ABDOMINALIS, PANKREAS, sowie RECHTER und LINKER NIERE, definiert.

ZIELKRITERIEN

Pankreas	vollständig beurteilbare Abschnitte
	keine
	Caput
	Corpus
	Cauda
Aorta	vollständig beurteilbare Abschnitte
	keine
	weniger als die Hälfte
	mehr als die Hälfte
	gesamte Länge
Nieren	vollständig beurteilbare Abschnitte
	rechts links
	keine
	oberes Drittel
	mittleres Drittel
	unteres Drittel

Bei der sonographischen Befundung war jeweils nach den vollständig beurteilbaren Abschnitten gefragt.

Vollständig bedeutete dabei:

Jeweiliger Abschnitt soweit beurteilbar, daß ein sonographisch darstellbarer pathologischer Befund mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Einzelne Organe wurden nicht beurteilt, wenn eine sinnvolle Anwendung der Kriterien nicht möglich war (z.B. Nephrektomie). Das Pankreas wurde in Rückenlage und aufrecht, in stehender oder sitzender Position, untersucht, die Nieren in Rückenlage und schräger Seitenlage, die Aorta in Rückenlage (Längsschnitt).

Die Untersuchungen wurden mit einem elektronischen Real-time-Gerät (Hellige SSD 250; Parallel-Scan) durchgeführt. Der verwendete Schallkopf von 9,5 cm Länge hatte eine Nennfrequenz von 3,5 MHz.

3.61 Reliabilität der Zielkriterienbefundung

Bei Planung der Studie zeigte sich, daß es organisatorisch nicht durchführbar sein würde, die gesamten Sonographien mit Zielkriteriendokumentation von einem einzigen Untersucher vornehmen zu lassen.

Da die sonographische Befundung auch unter erfahrenen Untersuchern variiert, sollte der Grad der Übereinstimmung bezüglich der Zielkriterien zwischen den vorgesehenen Sonographen durch eine Vorstudie ermittelt werden.

Jeder dieser Untersucher hatte eine Erfahrung von mehr als 1000 Abdominalsonographien.

Bei 10 Patienten wurde während einer durchgeführten Abdominalsonographie die Darstellbarkeit der NIEREN von jeweils 5 Untersuchern gleichzeitig, aber unabhängig von einander bewertet und schriftlich dokumentiert. Bei den je 50 abgegebenen Voten pro Nierenregion wurde die Anzahl der übereinstimmenden Beurteilungen den abweichenden gegenüber gestellt:

RECHTE NIERE

		Übereinstimmung	Abweichung
oberes	Drittel	44	6
mittleres	"	49	1
unteres	"	40	10

LINKE NIERE

		Übereinstimmung	Abweichung
oberes	Drittel	43	7
mittleres	"	48	2
unteres	"	44	6

Die Bewertung des PANKREASKOPFES wurde in der gleichen Weise geprüft:

PANKREAS

	Übereinstimmung	Abweichung
Caput	43	7

Die Zielkriteriendokumentation von PANKREASKÖRPER und -SCHWANZ, sowie der AORTA wurde von je 2 Untersuchern bei 30 Patienten erhoben. Dabei waren alle Untersucher etwa gleich häufig und in verschiedenen Kombinationen beteiligt. Die pro Region möglichen 60 Beurteilungen verteilten sich, bewertet nach Übereinstimmung bzw Abweichung, wie folgt:

PANKREAS

	Übereinstimmung	Abweichung
Corpus	54	6
Cauda	54	6

AORTA

Übereinstimmung

Abweichung

50

10

In der folgenden Tabelle entsprechen die in schraffierten Feldern stehenden Zahlen der Anzahl der übereinstimmend beurteilten Patienten. Die Zahlen der abweichend beurteilten Patienten stehen in den weißen Feldern.

Aus der Darstellung ist ersichtlich, daß die Beurteilungen jeweils lediglich um eine Stufe von einander abweichen.

AORTA

Untersucher 2

Untersucher 1	keine	< 1/2	> 1/2	ganz	darstellb. Abschnitte
keine	1				
< 1/2		4	2		
> 1/2			13	2	
darstellb. Abschnitte ganz			1	7	

Tab.: Sonographische Darstellbarkeit der Aorta; Verteilung der übereinstimmend bzw abweichend beurteilten Fälle (n = 30).

Bei der Reliabilitätsprüfung fand sich ein hoher Grad an Übereinstimmung bezüglich ihrer sonographischen Befundung zwischen den beteiligten Untersuchern.

Deshalb ist zu erwarten, daß die Fragestellung der vorliegenden Studie trotz der organisatorisch notwendigen Verteilung der anfallenden Sonographien auf mehrere Untersucher gültig beantwortet wurde.

3.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenaufbereitung und die statistischen Berechnungen wurden dankenswerterweise durch Herrn Dr. J. Hasford (ISB, Universität München) mitgeplant und durchgeführt.

Nach der Datenaufbereitung (Fehlerprüfung, Plausibilitäten) wurde geprüft, ob die Gruppen eine gleiche Verteilung von Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht aufwiesen. Außerdem wurde geprüft, ob vorzeitige Ausscheider (Drop-outs) die Strukturgleichheit der Gruppen beeinträchtigten. Dies erfolgte durch Varianzanalyse und X^2 -Test. Dann wurden die Gruppen anhand der Zielkriterien mit Hilfe des Kontingenztafeltests miteinander verglichen.

Eine Zwischenauswertung fand nach 100 rekrutierten Patienten statt. Die Ergebnisse wurden mit den verantwortlichen Studienbeteiligten der Klinik ohne Angabe von Medikamentengruppen besprochen.

Für die Endauswertung war bezüglich der Hauptzielkriterien eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ festgelegt. Die Auswertung bezog sich auf die einzelnen Organe.

Bei Überlegenheit der Therapiegruppen C und D gegenüber Placebo auf dem 1% Niveau, sollte der jeweilige Therapie-zweig abgebrochen und durch einen dosisärmeren ersetzt werden.

Das erstellte Studienprotokoll, sowie die beiden zur Datenerfassung verwendeten Dokumentationsbögen sind im Anhang beigefügt.

4 FELDBERICHT

4.1 Dauer der Sammelphase

Während der 17 wöchigen Sammelphase wurden alle neu aufgenommenen Patienten der beteiligten Stationen 4,5,6,19 und 22 der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München mit ihren Stammdaten erfaßt. Die Datenerhebung begann am 28.6.1984. Aus organisatorischen Gründen war die Station 22 erst ab 16.7.1984, die Station 5 erst ab 27.8.1984 in die Studie miteinbezogen. Der letzte Patient wurde am 22.10.1984 im Rahmen der Studie dokumentiert.

4.2 Rekrutierung und Datendokumentation

Nach Möglichkeit wurden bei allen Patienten die Stammdaten erhoben, sowie etwaige Ausschlußgründe dokumentiert, um gegebenenfalls Selektionseffekte kontrollieren zu können. Diese Datenerfassung lag bei etwa 97%.

Die im einzelnen erhobenen Punkte sind aus den im Anhang beigefügten Dokumentationsbögen ersichtlich. Wie vorgesehen, wurde jeder dokumentierte Patient, für den nicht einer der Ausschlußgründe vorlag, in die Studie aufgenommen. Entsprechend der Reihenfolge der Rekrutierung bekam er dann eines der fortlaufend nummerierten Medikamentensets zugeteilt.

4.3 Zeitpunkt und Ausführung der Zielkriteriendokumentation

Die Sonographie und damit die Dokumentation der Zielkriterien wurden zum frühest möglichen Zeitpunkt nach der zweitägigen Vorbereitung durchgeführt. In 60% der Fälle ($n = 103$) konnte dieser Termin auf den 3. Tag des stationären Aufenthalts festgesetzt werden. Bei den an den Donners- und Freitagen erfassten Studienteilnehmern mußte der Vorbereitungsbeginn entsprechend einer Untersuchung am darauffolgenden Montag

bzw Dienstag verschoben werden. Organisatorisch war die Ausführung der Sonographien durch die an der Studie beteiligten Untersucher am Wochenende nicht zu gewährleisten. Bei allen in die Auswertung eingegangenen Fällen wurde die planmäßige zweitägige Vorbereitung eingehalten. Es führte jeweils derjenige Untersucher die Sonographien durch, der laut Dienstplan der Abteilung mit den Ultraschalluntersuchungen betraut war. War am betreffenden Tag ein nicht an der Studie beteiligter Arzt für die Sonographien zuständig, so wurden die Studienpatienten dem am ehesten in der Abteilung freistellbaren Studienuntersucher zugeteilt. Dies erklärt die etwas ungleiche Beteiligung der vier Untersucher am Gesamtvolumen der Zielkriteriendokumentationen. Eine andere Einteilung war jedoch mit dem geregelten Klinikbetrieb nicht zu vereinbaren. Es gibt keinen Hinweis, daß die Blindheit der Sonographen bezüglich der jeweiligen Therapie nicht eingehalten worden ist.

4.4 Ausführung der Rekrutierung

Die Erfassung der Patienten, die Zuteilung der Medikamente, die Koordination der Termine von Vorbereitungsbeginn und Sonographie, sowie die Erhebung von Akzeptanz und von aufgetretenen Nebenwirkungen führte Frau G. Littig durch.

4.5 Koordination der Studie mit dem Stationsbetrieb

Die für den Studienablauf unabdingbare Zusammenarbeit mit den betreffenden Ärzten und Pflegekräften der beteiligten Stationen war, nach einigen geringen Schwierigkeiten in der Anfangsphase, gut.

Die Ärzte beteiligten sich gegebenenfalls bereitwillig an erforderlichen Terminkoordinationen mit anderen geplanten Untersuchungen, damit das Vorbereitungsschema eingehalten

werden konnte. Nur in drei Fällen ereigneten sich Drop-outs, weil es im Studienprotokoll nicht gestattete Überschneidungen mit anderen Untersuchungen gab.

Soweit nachprüfbar, wurde die Vorbereitung seitens des Pflegepersonals sehr gewissenhaft durchgeführt und überwacht. Lediglich zweimal kam es zu Verstößen gegen das Studienprotokoll. Einmal wurde die Vorbereitung des 2. Tages vergessen, das andere Mal wurden die Medikamente gleichzeitig auf Station befindlicher Patienten trotz Beschriftung verwechselt. Allerdings waren davon mit 5 Patienten nur ein sehr geringer Anteil des gesamten Kollektivs betroffen.

4.6

Klinische Studienleitung und Biometriker arbeiteten reibungslos und erfolgreich zusammen.

4.7 Fortsetzung der Studie nach Zwischenauswertung

Auf Grund der Ergebnisse der Zwischenauswertung erfolgte keine Abwandlung der Therapiezeige, wie es im Studienprotokoll gegebenenfalls vorgesehen war. Das Vorbereitungs-schema und die 4 Therapiezeige blieben während der gesamten Studiendauer unverändert.

5 ZWISCHENAUSWERTUNG

Die vom Studienprotokoll vorgesehene Zwischenauswertung fand nach der Rekrutierung von 99 randomisierten Patienten statt.

Es war zu prüfen, ob die Randomisierung erfolgreich funktioniert hat und ob es bereits erkennbare Unterschiede bei den Ausprägungen der Zielkriterien gegeben hat. Weiterhin wurden die dokumentierten Nebenwirkungen ausgezählt.

5.1 BEHANDLUNGSGRUPPEN

Der Gruppe A wurden 25, der Gruppe B 28, der Gruppe C 22 und der Gruppe D 24 Patienten streng zufällig zugeteilt. Das Verhältnis von Männern zu Frauen entsprach für die Gesamtgruppe 51 zu 48. Das mittlere Alter betrug in ihr 54 Jahre. In der Gesamtgruppe ergab sich eine mittlere Größe von 167 cm und ein mittleres Gewicht von 64 kg. Die Verteilung dieser Größen auf die vier Therapiegruppen zeigte keine Auffälligkeiten.

Tab. 1: Rekrutierte Patienten n 99 - Zwischenauswertung -

Gruppe	A	n 25
"	B	n 28
"	C	n 22
"	D	n 24
Männer		n 51
Frauen		n 48
mittleres Alter		54 Jahre
mittlere Größe		167 cm
mittleres Gewicht		64 kg

Bei der Analyse der Zielkriterien gaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse lassen sich für die einzelnen Organe wie folgt resümieren:
(Die Fallzahlen unterscheiden sich wegen der Drop-outs von den Fallzahlen bei der Auswertung der Basismerkmale.)

5.2 PANKREAS

- Zwischenauswertung -

Das Pankreas ist bis auf 4 Fälle (A 1, B 1, C 2) grundsätzlich beurteilbar gewesen. Die folgende Tabelle 2 zeigt die sonographische Darstellbarkeit der einzelnen Pankreasregionen. Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht erkennbar.

Tab. 2: Darstellbarkeit des Pankreas, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Pankreas beurteilb.	ja	19	24	18	20
	nein	1	1	2	-
sonograph. darstellb.	keine	6	4	5	5
Pankreas- regionen	Caput	12	15	13	13
	Corpus	12	20	14	15
	Cauda	4	7	6	6

Faßt man nun die sonographische Darstellbarkeit der einzelnen Pankreasregionen in Gruppen mit zunehmender Darstellbarkeit zusammen, so ergibt sich die folgende Tabelle:

Tab. 3: Darstellbarkeit des Pankreas, aggregiert nach Zahl der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Anzahl d.	keine	6	4	5	5
sonograph.	1 von 3	4	3	1	1
darstellb.	2 von 3	6	12	7	9
Pankreas-	3 von 3	4	5	6	5
regionen:					

$$X^2 = 5,58 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,78$$

Der X^2 -Test ergibt einen Wert von $X^2 = 5,58$. Die Wahrscheinlichkeit für diese Tabellenaufteilung liegt bei 9 Freiheitsgraden und einem $p \leq 0,78$ weit im Zufallsbereich.

5.3 AORTA

- Zwischenauswertung -

Die Aorta war grundsätzlich in allen Fällen beurteilbar. In den Gruppen A und B war jeweils zweimal kein Aortenabschnitt sonographisch darstellbar. Mit 9 von 20 Fällen ist die Darstellbarkeit der Aorta in ihrer gesamten Länge

in der Gruppe D deutlich am größten. Dennoch erreichte auch hier der entsprechende χ^2 -Wert von 15,21 bei 9 Freiheitsgraden und einem $p \leq 0,09$ keines der üblichen Signifikanzniveaus (Tabelle 4).

Tab. 4: Darstellbarkeit der Aorta, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Sonograph.	keine	2	2	-	-
darstellb.	< Hälfte	9	5	3	4
Aortenab-	> Hälfte	5	11	13	7
schnitte	Gesamt-	4	7	4	9
	länge				

$$\chi^2 = 15,21 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,09$$

5.4 RECHTE NIERE

- Zwischenauswertung -

In allen Fällen war die rechte Niere grundsätzlich beurteilbar, wobei sich das mittlere Drittel immer sonographisch darstellen ließ. Deutliche Unterschiede lassen sich aber auch beim oberen Drittel und beim insgesamt am schlechtesten beurteilbaren unteren Drittel nicht zwischen den Gruppen erkennen (Tabelle 5).

Tab. 5: Darstellbarkeit der rechten Niere, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Niere	ja	20	25	20	20
beurteilb.	nein	-	-	-	-
sonograph.	keine	-	-	-	-
darstellb.	oberes	18	20	19	19
Nieren- regionen	Drittel				
	mittleres	20	24	20	20
	Drittel				
	unteres	15	14	17	12
	Drittel				

Faßt man die Ergebnisse nach der Anzahl der gemeinsam darstellbaren Nierenregionen zusammen, so ergibt sich:

Tab. 6: Darstellbarkeit der rechten Niere, aggregiert nach der Zahl
der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Anzahl d.	keine	-	-	-	-
sonograph.	1 von 3	-	4	-	1
darstellb.	2 von 3	7	9	4	7
Nieren- regionen	3 von 3	13	12	16	12

$$\chi^2 = 9,74 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,13$$

Auch bei der rechten Niere liegen die Werte des χ^2 -Tests weit im Zufallsbereich.

5.5 LINKE NIERE

- Zwischenauswertung -

Die linke Niere war in allen Fällen grundsätzlich beurteilbar. Insgesamt 7 mal ließ sich jedoch sonographisch keine der Nierenregionen darstellen (A 1, B 3, C 3). Den Überblick über die sonographische Darstellung einzelner Regionen der linken Niere gibt die Tabelle 7.

Tab. 7: Darstellbarkeit der linken Niere, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Niere	ja	20	25	20	20
beurteilb.	nein	-	-	-	-
Sonograph.	keine	1	3	3	-
darstellb.	oberes	17	19	12	19
Nieren- regionen	Drittel				
	mittleres	18	17	14	17
	Drittel				
	unteres	13	18	10	13
	Drittel				

Faßt man die Ergebnisse nach der Anzahl der gemeinsam darstellbaren Nierenregionen zusammen, so lassen sich ebenfalls keine deutlichen Unterschiede erkennen (Tab. 8). Wiederum lagen die Werte des χ^2 -Tests weit über dem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 5\%$.

Tab. 8: Darstellbarkeit der linken Niere, aggregiert nach der Zahl
der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 20)	(n = 25)	(n = 20)	(n = 20)
Anzahl d.	keine	1	3	3	-
sonograph.	1 von 3	2	1	4	3
darstellb.	2 von 3	5	7	4	5
Nieren-	3 von 3	12	13	8	12
regionen					

$$\chi^2 = 7,42 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,59$$

5.6 VERTRÄGLICHKEIT - Zwischenauswertung -

Die Verträglichkeit der geprüften Therapien wurde nach den Kriterien Durchfall, abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Blähungen, Übelkeit und Schwächegefühl erfasst.

Als Durchfall ist dabei eine länger als 3 - 4 h anhaltende Darmentleerung definiert worden.

89 Patienten konnten über das Auftreten von Nebenwirkungen befragt werden, in 10 Fällen, meist bei Drop-outs, war dies nicht möglich.

Durchfall gaben 13% (12 von 89) an, über abdominelle Schmerzen klagten 13% (12 von 89), Erbrechen trat in 9% (8 von 89) auf, unter Blähungen litten 7% (6 von 89), Übelkeit gaben 11% der Patienten (10 von 89) an, Schwächegefühl trat in 2% (2 von 89) auf. Je einmal wurde in Gruppe A Aufstoßen, in Gruppe B Appetitlosigkeit und Verschlechterung des AZ angegeben.

Die entsprechenden Häufigkeiten in den einzelnen Behandlungsgruppen sind in der folgenden Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tab. 9: Verträglichkeit der Behandlungen - Zwischenauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 21)	(n = 26)	(n = 21)	(n = 21)
Durchfall	ja	1	5	2	4
	nein	20	21	19	17
Abdominelle Schmerzen	ja	-	7	2	3
	nein	21	19	19	18
Erbrechen	ja	-	1	3	4
	nein	21	25	18	17
Blähungen	ja	1	3	1	1
	nein	20	23	20	20
Übelkeit	ja	2	2	1	5
	nein	19	24	20	16
Schwächegefühl	ja	-	1	1	-
	nein	21	25	20	21

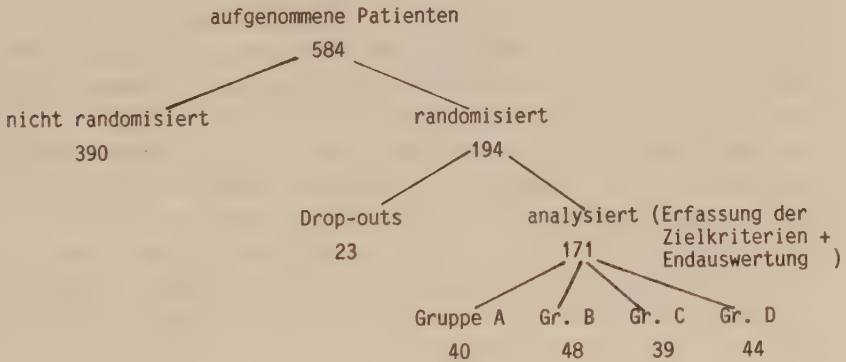
Erwartungsgemäß traten Durchfall und abdominelle Schmerzen in den Gruppen B und D häufiger auf als in den beiden anderen Gruppen. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen als nicht so gravierend beurteilt, als daß die Studie nicht hätte fortgeführt werden dürfen.

Da sich bei der Wirksamkeit keine Unterschiede fanden, wurde beschlossen, die Studie mit den ursprünglichen Therapie-
zweigen, wie geplant, bis zur Rekrutierung von insgesamt 200 Patienten fortzuführen.

6 ENDAUSWERTUNG

Von den 584 dokumentierten Patienten erfüllten 194 die Einschlusskriterien und wurden randomisiert. Der Gruppe A wurden 47 Patienten, der Gruppe B 52, der Gruppe C 45 und der Gruppe D 50 streng zufällig zugeteilt. 23 Fälle gingen wegen nachträglichem Auftreten von Ausschlußgründen als Drop-outs nicht in die Endauswertung ein. Diese erfolgte damit bei 171 randomisierten Patienten.

Patientenrekrutierung:



6.1 VERGLEICHBARKEIT DER 4 BEHANDLUNGSGRUPPEN

Beim diskreten Basismerkmal Geschlecht läßt sich, wie aus der Tabelle 10 ersichtlich, keine Auffälligkeit erkennen.

Tab. 10: Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen
Diskretes Merkmal Geschlecht - Endauswertung -

	A	B	C	D
	(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
Geschlecht				
männlich	24	25	21	29
weiblich	23	27	24	21
Summe	47	52	45	50

$$\chi^2 = 1,49 \quad FG = 3 \quad p \leq 0,68$$

Die in die Studie aufgenommenen Patienten waren zwischen 17 und 92 Jahre alt, im Mittel 54 Jahre. Hiervon wichen die Mittelwerte der einzelnen Behandlungsgruppen nur unwesentlich ab ($p \leq 0,75$). Das Körpergewicht bewegte sich in der Gesamtgruppe zwischen 42 und 92 kg und betrug im Mittel 66 kg. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen liegen ebenfalls weit im Zufallsbereich ($p \leq 0,45$). Die Körpergröße lag zwischen 148 und 193 cm, im Mittel bei 168 cm. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen minimal ($p \leq 0,73$). (Tabelle 11)

Tab. 11: Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen
Stetige Merkmale ($\bar{x} \pm SD$), Varianzanalyse - Endauswertung -

	A	B	C	D	Gesamtgr.	p
Alter	53 $\pm$ 16	55 $\pm$ 15	56 $\pm$ 19	54 $\pm$ 17	54 $\pm$ 17	$\leq 0,75$
Größe (cm)	168 $\pm$ 9	168 $\pm$ 8	167 $\pm$ 8	169 $\pm$ 9	168 $\pm$ 8	$\leq 0,73$
Gewicht (kg)	68 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11	66 $\pm$ 10	64 $\pm$ 11	66 $\pm$ 11	$\leq 0,45$
Broca-Index	1,00 $\pm$ 0,12	0,95 $\pm$ 0,12	0,98 $\pm$ 0,13	0,93 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,13	$\leq 0,04$

Beim Broca-Index, der sich aus Körpergewicht geteilt durch Körpergröße minus 100 berechnet, tritt bei der Varianzanalyse ein Unterschied auf dem 4% Niveau auf.

Um festzustellen zwischen welchen Gruppenmittelwerten die Differenzen Signifikanzgrenzen überschreiten, wurde der HSD-(honestly significant difference)-Test von TUKEY gerechnet. Eine Differenz ist dann signifikant, wenn sie größer oder gleich groß wie die HSD-Statistik ist. Die HSD-Test-Statistik beträgt 0,0653, die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit ist $\alpha \leq 0,05$.

	$\bar{x}_A = 1,002$	$\bar{x}_B = 0,952$	$\bar{x}_C = 0,982$	$\bar{x}_D = 0,933$
$\bar{x}_A = 1,002$	-	0,05	0,02	0,069
$\bar{x}_B = 0,952$	-	-	0,03	0,019
$\bar{x}_C = 0,982$	-	-	-	0,049
$\bar{x}_D = 0,933$	-	-	-	-

Nur die Differenz zwischen den Mittelwerten der Gruppen A und D ist mit 0,069 größer als der kritische Wert von 0,065 und erreicht als einzige ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Die Gruppe D hat also im Mittel schlankere Patienten als die Gruppe A.

Nach den statistischen Gesetzmäßigkeiten ist bei der Vielzahl der durchgeführten Tests durchaus zu erwarten gewesen, daß sich einmal ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt. Trotz dieses Befundes kann festgehalten werden, daß die Randomisierung erfolgreich funktioniert hat.

6.2 DROP-OUTS

23 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. In der Gruppe A waren es 7, in der Gruppe B 4 und in den Gruppen C und D jeweils 6 Patienten. Diese Verteilung liegt weit im Zufallsbereich ($p \leq 0,75$). Die Ausschlußgründe unterscheiden sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht relevant. Auch aus den erhobenen diskreten und stetigen Merkmalen ergibt sich kein Hinweis auf eine spezifische Selektion.

In den folgenden Tabellen Nr. 12 bis 15 sind die erhobenen Daten nach Behandlungsgruppen aufgeschlüsselt wiedergegeben. Nicht bei allen vorzeitigen Ausscheidern konnten, wie zu erwarten, die Daten vollständig erhoben werden.

Tab. 12: Vorzeitige Ausscheider (Dropouts) pro Behandlungsgruppe
- Endauswertung -

	A (Placebo)	B (X-Prep)	C (Paractol)	D (X-Prep u. Paractol)
vorzeitig ausgesch. ja	7	4	6	6
nein	40	48	39	44

$$\chi^2 = 1,37 \quad FG = 3 \quad p \leq 0,75$$

Tab.13: Gründe für das vorzeitige Ausscheiden (Dropouts)
- Endauswertung -

	A (Placebo)	B (X-Prep)	C (Paractol)	D (X-Prep u. Paractol)
Ausschlußgründe				
Nebenwirkungen	1	1	1	1
Noncompliance	3	-	2	-
organisat. Gründe	1	1	-	1
Rücknahme d. Einwilligung.	-	-	1	2
Med. Gründe	2	2	2	2

Tab. 14: Dropouts - Diskrete und stetige Merkmale
(Median und Range) - Endauswertung -

	A	B	C	D
	(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
	(n = 7)	(n = 4)	(n = 6)	(n = 6)
Geschlecht				
männlich	3	1	3	4
weiblich	4	3	3	2
Alter	44 40	54,5 46	31,5 64	43 43
Größe (cm)	165 16	166,5 16	167,5 11	172 22
Gewicht (kg)	64 28	60 30	67 32	63 33

Tab. 15: Verträglichkeit, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen
(Dropouts) - Endauswertung -

		A	B	C	D
Durchfall	ja	-	1	-	1
	nein	4	1	3	2
Abdominelle Schmerzen	ja	-	1	-	-
	nein	4	1	3	2
Erbrechen	ja	-	-	1	1
	nein	4	1	3	2
Blähungen	ja	-	-	-	-
	nein	4	1	3	2
Übelkeit	ja	1	-	-	1
	nein	4	1	3	2
Schwächegef.	ja	-	1	-	-
	nein	4	1	3	2

6.3 STRUKTURGLEICHHEIT DER GRUPPEN OHNE DROP-OUTS

Es verbleiben 171 randomisierte Patienten nach Abzug der Dropouts für die Endauswertung. In der Gruppe A sind es 40, in der Gruppe B 48, in der Gruppe C 39 und in der Gruppe D 44 Patienten. Bei dem diskreten Merkmal Geschlecht zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen. Das Gleiche gilt auch für die stetigen Basismerkmale Alter, Größe und Gewicht (Tab. 16).

Tab. 16: Strukturgleichheit: Diskrete und stetige Basismerkmale pro Gruppe nach Ausschluß der Dropouts
(arithmetisches Mittel und Standardabweichung) - Endauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
		(n = 40)	(n = 48)	(n = 39)	(n = 44)
Geschlecht					
	m	21	24	18	25
	w	19	24	21	19
Alter	$\bar{x}$	53	55	59	55
	SD	16	15	17	17
Größe	$\bar{x}$	167	168	167	169
	SD	9	8	8	9
Gewicht	$\bar{x}$	68	65	66	64
	SD	11	10	10	11

Es kann also von einer Strukturgleichheit der Gruppen, bei denen die Zielkriterien ermittelt wurden, ausgegangen werden.

6.4 ANALYSE DER ZIELKRITERIEN

6.41 AORTA

Die Aorta war bei allen 171 Patienten grundsätzlich beurteilbar. In den Gruppen A und B ließ sich jedoch jeweils 4 mal kein Abschnitt sonographisch darstellen, in den Gruppen C und D je 2 mal. Bei 23% der Fälle konnte die Aorta über die gesamte Länge sonographisch dargestellt werden:

In Gruppe A 7 mal, in Gruppe B 12 mal, in Gruppe C 7 mal und in Gruppe D 14 mal.

Tabelle 17 ermöglicht einen vollständigen Überblick über die nach Behandlungsgruppen aufgegliederte sonographische Darstellbarkeit der Aortenabschnitte.

Ein mit diesen Daten gerechneter χ^2 -Test ergibt einen Wert von $\chi^2 = 10,54$ bei 9 Freiheitsgraden. Der zugehörige p-Wert von $\leq 0,30$ liegt weit im Zufallsbereich.

Tab. 17: Darstellbarkeit der Aorta, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Endauswertung -

	A	B	C	D	gesamt
	(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)	
	(n = 40)	(n = 48)	(n = 39)	(n = 44)	(n = 171)
sonograph.	keine 4 (10%)	4 (8%)	2 (5%)	2 (5%)	7%
darstellb.	<Hälfte 16 (40%)	10 (21%)	9 (23%)	14 (32%)	29%
Aortenab-	>Hälfte 13 (33%)	22 (46%)	21 (53%)	14 (32%)	41%
schnitte	Gesamt- 7 (18%)	12 (25%)	7 (18%)	14 (32%)	23%
länge					

$$\chi^2 = 10,54 \quad \text{FG} = 9 \quad p \leq 0,30$$

6.42 PANKREAS

Das Pankreas war bis auf vier Fälle (A 1, B 1, C 2), etwa wegen postoperativer Narbenbildung, grundsätzlich beurteilbar. Das gesamte Pankreas ließ sich in 24% der Fälle sonographisch ausreichend darstellen. Aufgegliedert nach Regionen konnte am häufigsten das Corpus mit 76% gefolgt vom Caput mit 62% mittels Ultraschall eingesehen werden. Bei der Cauda gelang dies nur in 28%. In 22% der Fälle konnte kein einziger Abschnitt sonographisch erfasst werden. (Siehe Tabelle 18 und 19)

Der mit den Werten aus Tabelle 19 im χ^2 -Test errechnete p-Wert von $\leq 0,49$ liegt weit im Zufallsbereich.

Tab. 18: Darstellbarkeit des Pankreas, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Endauswertung -

		A	B	C	D	gesamt
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)	
		(n = 40)	(n = 48)	(n = 39)	(n = 44)	(n = 171)
Pankreas	ja	39	47	37	44	167
beurteilb.	nein	1	1	2	-	4
sonograph.	keine	6 (15%)	10 (21%)	11 (30%)	10 (23%)	22%
darstellb.	Caput	24 (62%)	28 (60%)	25 (68%)	27 (61%)	62%
Pankreas-	Corpus	31 (79%)	36 (77%)	26 (70%)	34 (77%)	76%
regionen	Cauda	8 (21%)	13 (28%)	10 (27%)	15 (34%)	28%

Tab. 19: Darstellbarkeit des Pankreas, aggregiert nach der Zahl der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Endauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
Anzahl d.	keine	6 (15%)	10 (21%)	11 (30%)	10 (23%)
sonograph.	1 von 3	11 (28%)	7 (15%)	3 (8%)	5 (11%)
darstellb.	2 von 3	14 (36%)	20 (43%)	13 (35%)	16 (36%)
Pankreas-	3 von 3	8 (21%)	10 (21%)	10 (27%)	13 (30%)
regionen					

$$X^2 = 8,39 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,49$$

6.43 RECHTE NIERE

Die rechte Niere war bis auf zwei Fälle, wegen vorausgegangener Nephrektomie (A 1, C 1), grundsätzlich beurteilbar. Nur in zwei Fällen (B 1, D 1) ließ sich überhaupt kein Abschnitt der rechten Niere sonographisch ausreichend darstellen. In 72% konnten alle Abschnitte gleichzeitig beurteilt werden.

Eine genaue Übersicht über die Darstellbarkeit der einzelnen Nierenabschnitte geben die folgenden Tabellen 20 und 21.

Der aus den Absolutwerten der Tabelle 21 errechnete p-Wert von $p \leq 0,55$ im X^2 -Test liegt ebenfalls weit im Zufallsbereich.

Tab 20: Darstellbarkeit der rechten Niere, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Endauswertung -

		A	B	C	D	gesamt
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)	
		(n = 40)	(n = 48)	(n = 39)	(n = 44)	(n = 171)
Niere	ja	39	48	38	44	169
beurteilb.	nein	1	-	1	-	2
sonograph.	keine	- (0%)	1 (2%)	- (0%)	1 (2%)	(1%)
darstellb.	oberes Drittel	37 (95%)	40 (83%)	34 (89%)	40 (91%)	(89%)
Nieren- regionen	mittleres Drittel	39 (100%)	46 (96%)	37 (97%)	43 (98%)	(98%)
	unteres Drittel	27 (69%)	30 (63%)	27 (71%)	30 (68%)	(67%)

Tab. 21: Darstellbarkeit der rechten Niere, aggregiert nach Zahl
der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach
Behandlungsgruppen - Endauswertung

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
Anzahl d.	keine	- (0%)	1 (2%)	- (0%)	1 (2%)
sonograph.	1 von 3	- (0%)	5 (10%)	2 (5%)	1 (2%)
darstellb.	2 von 3	14 (36%)	15 (31%)	12 (32%)	14 (32%)
Nieren- regionen	3 von 3	25 (64%)	27 (56%)	24 (63%)	28 (64%)

$\chi^2 = 7,87$ FG = 9 p $\leq 0,55$

6.44 LINKE NIERE

Die linke Niere war bis auf drei Fälle, wegen vorausgegangener Nephrektomie bzw Schrumpfniere (B 2, C 1), grundsätzlich beurteilbar.

Bei neun Fällen war die ganze linke Niere sonographisch nicht ausreichend darstellbar. In 54% konnten alle Abschnitte gleichzeitig erkannt werden.

Eine genaue Übersicht über die Darstellbarkeit der einzelnen Nierenabschnitte geben die folgenden Tabellen 22 und 23.

Auch hierliegt der aus den Absolutwerten der Tabelle 23 im χ^2 -Test errechnete p-Wert von $\leq 0,46$ weit im Zufallsbereich.

Tab. 22: Darstellbarkeit der linken Niere, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Endauswertung -

		A	B	C	D	gesamt
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)	
		(n = 40)	(n = 48)	(n = 39)	(n = 44)	(n = 171)
Niere	ja	40	46	38	44	168
beurteilb.	nein	-	2	1	-	3
sonograph.	keine	1 (3%)	4 (9%)	3 (8%)	1 (2%)	(5%)
darstellb.	oberes Drittel	36 (90%)	34 (74%)	24 (63%)	37 (84%)	(78%)
Nieren-	mittleres Drittel	38 (95%)	38 (83%)	32 (84%)	40 (91%)	(88%)
regionen	unteres Drittel	27 (68%)	32 (70%)	25 (66%)	29 (66%)	(67%)

Tab. 23: Darstellbarkeit der linken Niere, aggregiert nach der Zahl der gemeinsam darstellbaren Regionen, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen - Endauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
Anzahl d.	keine	1 (3%)	4 (9%)	3 (8%)	1 (2%)
sonograph.	1 von 3	3 (8%)	3 (7%)	7 (18%)	4 (9%)
darstellb.	2 von 3	10 (25%)	16 (35%)	10 (26%)	15 (34%)
Nieren-	3 von 3	26 (65%)	23 (50%)	18 (47%)	24 (55%)
regionen					
$\chi^2 = 8,71 \quad FG = 9 \quad p \leq 0,46$					

6.45 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die vier geprüften Vorbereitungswege hatten also keine unterschiedlichen Auswirkungen auf die sonographische Darstellbarkeit der den Zielkriterien zugrundeliegenden Abdominalorgane.

Die gefundene Verteilung der darstellbaren Organregionen von Aorta abdominalis, Pankreas, rechter und linker Niere war in allen Gruppen sehr ähnlich.

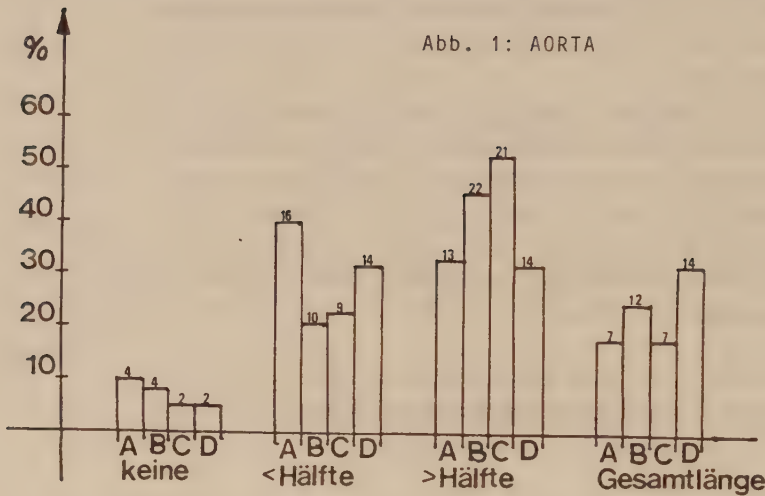
In keinem Fall ist das festgelegte Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ auch nur annähernd erreicht worden.

Die Abbildungen Nr. 1 bis 4 auf den beiden folgenden Seiten (Seite 53 und 54) beinhalten eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse mittels graphischer Darstellung.

Für die einzelnen Zielkriterien ist jeweils der prozentuale Anteil der Gruppen A mit D aufgetragen, bei dem die entsprechende Anzahl der Organregionen sonographisch ausreichend dargestellt worden ist.

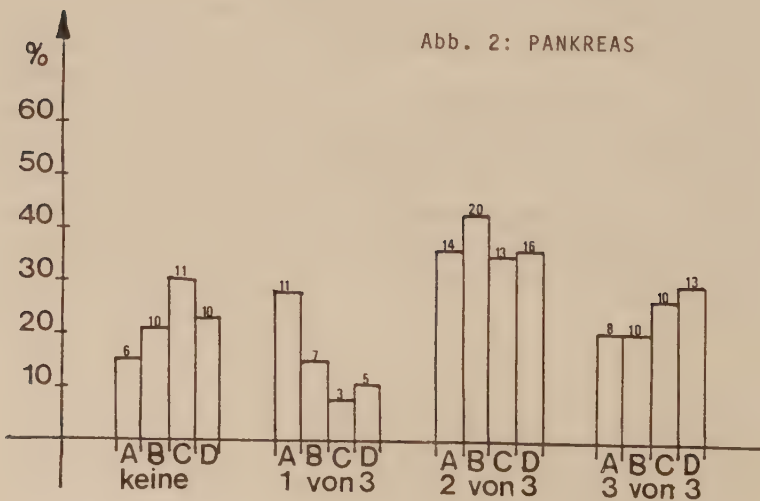
Die kleinen Ziffern auf den Säulen sind die absoluten Fallzahlen.

*) : Die für jedes Organ angegebenen Werte des χ^2 -Testes sind mit den absoluten Fallzahlen errechnet worden.



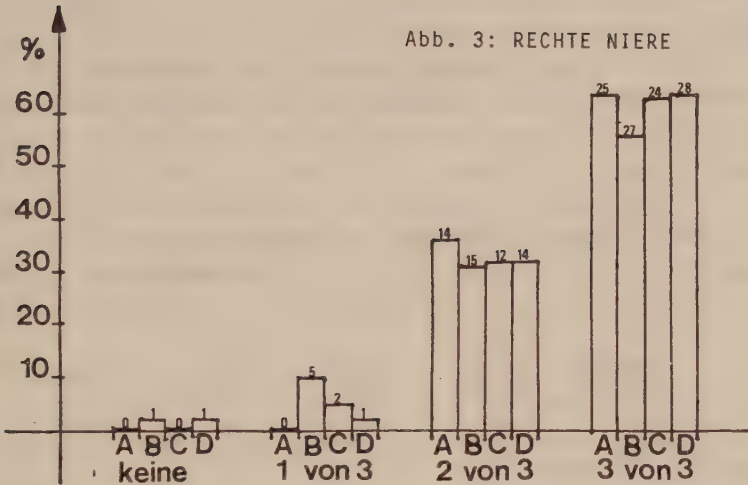
Prozentuale Verteilung der sonographisch darstellbaren Aortenabschnitte, aufgliedert nach Behandlungsgruppen

*) $\chi^2 = 10,54$ FG = 9 $p \leq 0,30$



Prozentuale Verteilung der sonographisch darstellbaren Pankreasregionen, aufgliedert nach Behandlungsgruppen

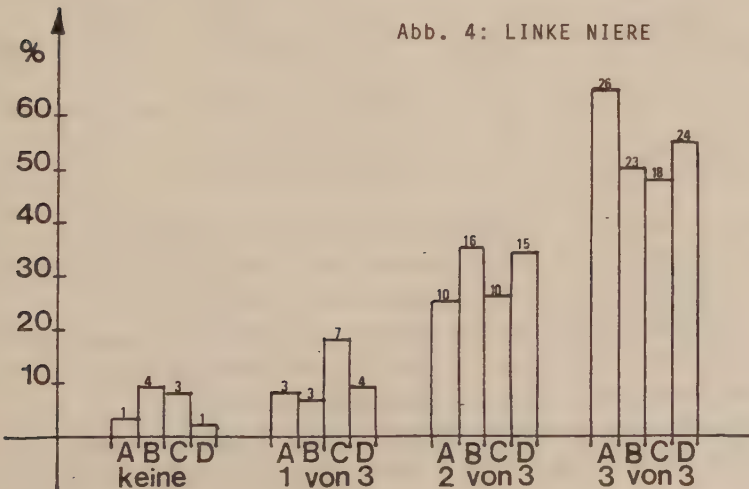
Abb. 3: RECHTE NIERE



Prozentuale Verteilung der sonographisch darstellbaren Regionen der rechten Niere, aufgeteilt nach Behandlungsgr.

-*) $\chi^2 = 7,87$ FG = 9 $p \leq 0,55$

Abb. 4: LINKE NIERE



Prozentuale Verteilung der sonographisch darstellbaren Regionen der linken Niere, aufgeteilt nach Behandlungsgr.

6.5 VERTRÄGLICHKEIT

180 der 194 rekrutierten Patienten konnten über das Auftreten von Nebenwirkungen befragt werden.

Wie häufig die einzelnen Nebenwirkungen in den jeweiligen Behandlungsgruppen angegeben wurden, ist in Tabelle 24 zusammengestellt.

Tab. 24: Nebenwirkungen, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen
- Endauswertung -

		A (Placebo) (n = 43)	B (X-Prep) (n = 50)	C (Paractol) (n = 41)	D (X-Prep u. (n=46) Parac.)	p (χ^2 -Test)
Durchfall	ja	3	15	3	10	≤ 0.005
	nein	40	35	38	36	
Abdominelle Schmerzen	ja	2	13	4	11	≤ 0.01
	nein	41	37	37	35	
Erbrechen	ja	-	2	4	3	≤ 0.25
	nein	43	48	37	43	
Blähungen	ja	3	3	3	6	≤ 0.75
	nein	40	47	38	40	
Übelkeit	ja	3	6	4	8	≤ 0.50
	nein	40	44	37	38	
Schwächegef.	ja	-	1	1	-	-
	nein	43	49	40	46	
Sonstiges	ja	1	4	1	-	-
	nein	42	46	40	46	

Deutliche Unterschiede lassen sich nur bei "Durchfall" ($p \leq 0.005$) und "Abdominellen Schmerzen" ($p \leq 0.01$) erkennen. Wie zu erwarten, trat diese Häufungen in den Gruppen, die das Laxans X-Prep erhielten, auf. Jeder dritte Patient der Gruppe B und jeder vierte Patient der Gruppe D erleidet eine Diarrhoe, die länger als drei bis vier Stunden andauert. Jeder Dritte der Gruppen B und D gibt abdominelle Schmerzen an. unter "Sonstiges" wurde zweimal Aufstoßen, je einmal Magenbeschwerden, Völlegefühl, Appetitlosigkeit und Verschlechterung des Allgemeinbefindens genannt.

6.6 SONSTIGE AUSWERTUNGEN

6.61 Akzeptanz

Die Akzeptanz der Behandlung wurde als Frage nach dem Geschmack operationalisiert. Drei Antworten waren möglich: angenehm, akzeptabel und unangenehm.

Wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nicht erkennen (Tabelle 25). Insgesamt fanden 57% den Geschmack akzeptabel, 30% den Geschmack unangenehm.

Die Placebopräparate unterscheiden sich also von der Verummedikation kaum im Geschmack. Ein Rückschluß auf die Behandlungsgruppe dürfte aufgrund des Geschmacks nicht möglich gewesen sein.

Tab. 25: Akzeptanz des Geschmacks, aufgegliedert nach Behandlungsgruppen
- Endauswertung -

		A	B	C	D
		(Placebo)	(X-Prep)	(Paractol)	(X-Prep u. Paractol)
Geschmack	angenehm	2	3	3	4
	akzeptab.	26	28	21	23
	unangenehm	11	14	13	15

$$\chi^2 = 1,63 \quad FG = 6 \quad p \leq 0,975$$

6.62 NICHT IN DIE STUDIE AUFGENOMMENE PATIENTEN

Im Rahmen dieser Studie wurde darauf geachtet, möglichst alle Neuaufnahmen der beteiligten Stationen wenigstens mit ihren Basismerkmalen zu dokumentieren und gegebenenfalls die Ausschlußkriterien festzuhalten. Mögliche Selektionseffekte lassen sich so beurteilen.

390 Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen (188 Männer und 202 Frauen). Naturgemäß konnten nicht bei allen Patienten (Schwerstkranke) Größe ($n = 331$) und Gewicht ($n = 348$) und damit der Broca-Index ($n = 328$) bestimmt werden. Das durchschnittliche Alter betrug 53.06 Jahre, die mittlere Größe 167,54 cm und das mittlere Gewicht 67,84 kg, der durchschnittliche Broca-Index 1,01.

Vergleicht man die 390 nicht in die Studie aufgenommenen mit den 194 für die Studie rekrutierten Patienten (Tabelle 26), so kann man von weitgehender Strukturgleichheit der beiden Gruppen sprechen. Es gibt hinsichtlich der Basismerkmale keinen Hinweis auf eine spezifische Selektion bei Auswahl der Studienteilnehmer. Lediglich der etwas geringere durchschnittliche Broca-Index zeigt, was nach Ausschluß der stark übergewichtigen Personen von der Studienteilnahme zu erwarten gewesen ist, an, daß an der Studie die schlankeren Patienten beteiligt gewesen sind.

Tab. 26:

	Studienpatienten	nicht rekrut. Pat.
Geschlecht männl.	51%	48%
weibl.	49%	52%
Alter $\bar{x} + SD$	54 $\pm$ 17	53 $\pm$ 19
Größe $\bar{x} + SD$ (cm)	168 $\pm$ 8	168 $\pm$ 10
Gewicht $\bar{x} + SD$ (kg)	66 $\pm$ 11	68 $\pm$ 15
Broca-Index $\bar{x} + SD$	0,96 $\pm$ 0,13	1,01 $\pm$ 0,20

Aus Tabelle 27 ist ersichtlich, welche Ursachen wie oft der Grund für einen Ausschluß von der Studienteilnahme gewesen sind.

49 Patienten wurden während der Laufzeit der Studie mehrfach auf eine der beteiligten Stationen aufgenommen. Davon waren jedoch nur 27 bereits für die Studie rekrutiert worden, der Rest konnte aufgrund von Ausschlusskriterien nicht aufgenommen werden.

Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen können sich untenstehende Zahlen auf mehr als 390 addieren.

Tab. 27:

Ausschlußgründe	Anzahl der Fälle
* Übergewicht	50
* Diarrhoe	43
* Gravidität	8
* Röntgen- oder Endoskopievoruntersuchung in den letzten 4 Tagen	38
* Patienten, bei denen zwingende diagn. bzw therap. Sofortmaßnahmen erforderlich waren	87
* Schwerstkranke Patienten in sehr Schlechtem AZ ("Bettlägrigkeit")	134
* Sonstiges insgesamt	50
Stationärer Aufenthalt zu kurz für Vorbereitung	42
Infektionsgefahr	8
* Bereits einmal in die Studie aufgenommen	27

6.63 DIAGNOSEN DER DOKUMENTIERTEN PATIENTEN

In Tabelle 28 sind die Hauptdiagnosen der Patienten, welche zur stationären Einweisung führten bzw bei ihrer Behandlung im Vordergrund standen, nach Organgruppen aufgegliedert. Es ist jeweils angegeben, wieviele Personen insgesamt an diesen Erkrankungen litten und wieviele Patienten davon für die Studie rekrutiert wurden.

Tab. 28: Hauptdiagnosegruppen - Anteil der Studienpatienten

Erkrankungen aus den Bereichen	n insgesamt	n Studienteilnehmer	(%)
Herz, Kreislauf, Gefäße	99	46	46%
Atemwege	43	20	47%
Gastrointestinaltrakt	99	21	21%
Nieren	42	9	21%
Stoffwechsel	86	25	29%
Onkologie (einschl. Hämophil.)	120	34	28%
Skelettsystem, Kollagenosen	11	6	54%
Infektionskrankheiten	30	8	27%
Sonstiges	57	17	30%

Auch bei den Diagnosegruppen, in denen relativ oft das Auftreten von Ausschlußkriterien für eine Studienteilnahme zu erwarten war, konnte ein Anteil zwischen einem Fünftel und einem Drittel der Fälle für die Studie rekrutiert werden. Bei den übrigen Erkrankungsgruppen wurde rund die Hälfte der Patienten erfasst. Die Studienpatienten waren also auch hinsichtlich ihres Diagnosespektrums eine repräsentative Auswahl der im Studienzeitraum dokumentierten Patienten.

7 DISKUSSION

Wie die vorgeschaltete Reliabilitätsprüfung zeigte, ist die sonographische Befundung starken subjektiven Schwankungen unterworfen. Es besteht die Gefahr, daß vom Untersucher erwartete Trends in die Befunderhebung mit eingehen. Um solche Einflüsse weitestgehend auszuschalten, wurde als Studiendesign eine placebokontrollierte Doppelblindstudie gewählt.

X-Prep ist wegen seiner deutlich unterschiedlichen Wirkung von Verum und Placebo nicht exakt doppelblind zu führen. Wie schon dargelegt, erfolgte in dieser Studie eine strikte organisatorische Trennung der Patientenrekrutierung und der Zielkriteriendokumentation. Da die Untersucher somit keine Kenntnis eventuell auftretender Nebenwirkungen der Vorbereitung hatten, besteht kein Anlaß anzunehmen, daß sie Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit der Patienten zu einer der Vorbereitungsgruppen ziehen konnten, und somit die Dokumentation in derartigen Fällen nicht unvoreingenommen erfolgte.

Der Einsatz der double-dummy-Technik bietet zwei Vorteile. Zum einen ist durch das einheitliche Vorbereitungsschema die Wahrung des Doppelblindcharakters der Studie ausgezeichnet möglich, zum anderen erleichtert der schematische Ablauf der Vorbereitung ihre Durchführung durch das Pflegepersonal. Dies trug sicher dazu bei, daß die Rate der Drop-outs bei nur 12% lag.

Die durchgeführte Zwischenauswertung bot die Möglichkeit, den Erfolg der Randomisierung zu prüfen. Nur bei vergleichbaren Patientenkollektiven ist eine gültige Beantwortung der Fragestellung der Studie möglich.

Während SOMMER u. Mitarb. (1977), EHLER u. LUTZ (1979), STRUVE u. Mitarb. (1985) und SURAMO u. Mitarb. (1984) ebenfalls eine kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie durchführten, wählten LAULOM, SICART und DELORME (1978), BRUNETON u. Mitarb. (1981), MEIRE und FARRANT (1978), SCHERRER und MENU (1983), ARIENTI u. Mitarb. (1984) sowie GLADISCH u. Mitarb. (1985) ein offenes Verfahren.

Über eine Anwendung der Double-dummy-Technik wird in keiner der zitierten Studien berichtet.

Erstaunlicherweise werden nur bei EHLER und LUTZ (1979) Angaben über Drop-outs gemacht.

In unserer Untersuchung wurden die Zielkriterien an insgesamt 171 Patienten, verteilt auf die vier Therapie-zweige, erhoben. Einige Studien weisen wesentlich kleinere Fallzahlen auf. ARIENTI u. Mitarb. (1984) beurteilten insgesamt 42 Patienten. GLADISCH u. Mitarb. (1985) sowie STRUVE u. Mitarb. (1985) untersuchten pro Behandlungsgruppe nur je 20 Probanden.

Auch die mit exakt definierten und gut nachvollziehbaren Zielkriterien durchgeführten Studien von SOMMER u. Mitarb. (1977) und Ehler u. LUTZ (1979) beruhen auf relativ kleinen Behandlungs- bzw Kontrollgruppen (Gesamtzahl der ausgewerteten Untersuchungen 58 bzw 57). SOMMER u. Mitarb. erwähnen selbst einschränkend die großen Standardabweichungen innerhalb dieser Gruppen.

MEIRE und FARRANT (1978) dagegen untersuchten 200 Patienten verteilt auf vier Behandlungszweige. SUORANTA u. Mitarb. (1979) verglichen 83 behandelte mit 86 Patienten einer Kontrollgruppe. SURAMO u. Mitarb. (1984) beurteilten im Rahmen einer größeren Studie Gruppen von jeweils 50 Personen mit bzw ohne DMPS-Medikation.

DMPS wurde in einer Gesamtmenge von 3500 mg, verteilt auf 7 Einzeldosen à 500 mg über zwei Tage, verabreicht.

Diese hohe Dosierung wurde gewählt, um so einen etwaigen entblähenden Effekt hinreichend klar erkennen zu können.

Eine zweitägige medikamentöse Routinevorbereitung erscheint im Klinikalltag noch praktikabel.

Während in dieser Studie auch bei hochdosierter DMPS-Gabe kein positiver Effekt festgestellt wurde, berichten davon abweichend viele Autoren eine günstige Beeinflussung der sonographischen Darstellbarkeit der Abdominalorgane durch wesentlich geringere Polysiloxanmengen (SOMMER u. Mitarb. 1977, EHLER, LUTZ 1979, STRUVE u. Mitarb.

1985). Aus den Veröffentlichungen von LAULOM u. Mitarb. (1978), BRUNETON u. Mitarb. (1981) und ARIENTI u. Mitarb. (1984) ist die in den verabreichten Kombinationspräparaten enthaltene Gesamtdosis an DMPS nicht ersichtlich.

Von BRUNETON u. Mitarb. (1981) wurde DMPS zusätzlich zu einer Vorbereitung mit Reinigungseinlauf und rückstands-freier Diät verabreicht. Da die Kontrollgruppe keine Vorbereitung erhielt, dürfte der Einfluß der Polysiloxane auf die sonographische Darstellbarkeit schwer abzugrenzen sein. Über eine verbesserte Einsehbarkeit des Pankreas berichteten auch SCHERRER und MENU (1983) nach Vorbereitung zum Kolonkontrasteinlauf.

Nimmt eine Vorbereitung, wie bei ARIENTI u. Mitarb. (1984), mehr als 48 h in Anspruch, ist es fraglich, ob ihr etwaiger Vorteil routinemäßig vor einer Sonographie genutzt werden kann.

Das Abführmittel X-Prep wurde, wie vom Hersteller empfohlen, einmalig am Vortag der Untersuchung verabreicht.

Die Möglichkeit einer Entblähung durch abführende Maßnahmen und ihren Nutzen als Sonographievorbereitung prüften auch MEIRE u. FARRANT (1978) (1x2 Tabl. des bisocadylhaltigen "Dulcodos"), SOMMER u. FILLY (1977) (5oz = 156 g Magnesiumcitrat) und SCHERRER u. MENU (1983) (1 Pack. X-Prep).

In der vorliegenden Studie stehen 194 in die Untersuchung aufgenommene Patienten 390 nicht rekrutierten d.h. unter die Ausschlusskriterien fallenden Personen gegenüber. Dieses Verhältnis darf für eine Universitätsklinik mit ihrem hohen Anteil an Schwerkranken als typisch gewertet werden. Eine valide Beantwortung der Studienfragestellung ist bei dem gewählten Rekrutierungsmodus möglich.

Nur in wenigen Arbeiten sind die Bedingungen der Patientenrekrutierung genauer angegeben (MEIRE, FARRANT 1978, SUORANTA u. Mitarb. 1979). Das Verhältnis von aufgenommenen zu nicht aufgenommenen Patienten ist aus keiner Studie ersichtlich.

Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme erwähnen nur SOMMER u. Mitarb. (1979), GLADISCH u. Mitarb. (1985) sowie STRUVE u. Mitarb. (1985).

Höhergradige Adipositas (Broca-Index $> 1,2$) wird in keiner der zitierten Arbeiten als Ausschlusskriterium gewertet. Da starkes Übergewicht ebenfalls die sonographische Darstellbarkeit der Abdominalorgane beeinträchtigen kann, ist es fraglich, ob der Einfluß dieses Störfaktors bei relativ kleinen Probandengruppen (GLADISCH u. Mitarb. 1985, STRUVE u. Mitarb. 1985) vernachlässigt werden kann.

Weitere Ausschlussfaktoren wie Gravidität, Röntgendiagnostik mit bariumhaltigen Kontrastmitteln und Endoskopien des Magendarmtraktes in den letzten vier Tagen vor Beginn der Vorbereitung werden in keiner der Arbeiten erwähnt.

Aus einigen der vorliegenden Studien geht nicht oder nur unvollständig hervor, welche Daten bzw statistischen Verfahren zur Auswertung herangezogen worden sind (MEIRE, FARRANT 1978, EHLER, LUTZ 1979, SURAMO u. Mitarb. 1984).

Der subjektive Eindruck des Untersuchers vom Ausmaß der Gasüberlagerung entsteht bei der zusammenschauenden Beurteilung einer Vielzahl im Laufe der Abdominalsonographie angefertigter Schnittbilder. Ein direkter Vergleich, wie zwischen standardisierten Summationsbildern in der Röntgendiagnostik, ist bei der Untersuchung mittels Real-time-Sonographie nicht möglich.

Bei Studien über die Wirksamkeit entblähender Maßnahmen vor Abdominalsonographie hängt die Reliabilität der Ergebnisse weitestgehend davon ab, wie exakt die Zielkriterien definiert worden sind.

Mehrere Studien (MEIRE u. FARRANT 1978, SICART, DELORME 1978, BRUNETON u. Mitarb. 1981, ARIENTI u. Mitarb. 1984) legen ihrer Beurteilung Abstufungen wie "gut, mittel, schlecht darstellbar" oder "kaum, mäßig, stark gasüberlagert" zu Grunde. Derartige Abstufungen sind nicht meßbar und damit in keiner Weise kontrollierbar. Sie geben lediglich den subjektiven Eindruck des Untersuchers wieder.

Dagegen definieren SOMMER u. Mitarb. (1977) gut quantifizierbare Zielkriterien, indem sie vier Schnittebenen an der Abdominalwand festlegen und dabei den Anteil des transmittierten Schalls (Organdarstellung) mit dem Anteil des reflektierten Schalls (Gasüberlagerung) vergleichen. Da die Lage der Abdominalorgane individuell jedoch variiert, sind diese Schnittbilder hinsichtlich der bei der Oberbauchsonographie zu erwartenden Aussage über die Organdarstellbarkeit letztlich willkürlich gewählt.

Deshalb wurden den Zielkriterien der vorliegenden Studie definierte Organstrukturen zugrundegelegt. Sie sollten einerseits gut abgrenzbar und meßbar, andererseits klinisch von Interesse sein.

Um die Darstellbarkeit besser zu quantifizieren, wurden die gewählten Organe (Aorta abdominalis, rechte und linke Niere sowie Pankreas) in jeweils drei Abschnitten bzw. Graduierungen erfaßt.

Lediglich in einem Teil der vorliegenden Studien wird der entblähende Effekt der eingesetzten Medikamente an quantifizierbaren Zielkriterien gemessen. Die Studie von EHLER und LUTZ (1979) prüft den Behandlungserfolg an dem prozentualen, sonographisch darstellbaren Anteil der Aorta abdominalis. SCHERRER und MENU (1983) verwenden die Anzahl der sonographisch beurteilbaren Pankreasregionen. SURAMO und Mitarb. (1984) ziehen ebenfalls das Pankreas als Zielorgan heran.

STRUVE u. Mitarb. (1985) definieren 13 Abdominalorgane bzw. Gefäßstrukturen als Zielkriterien, wobei jeweils das ganze Organ als darstellbar oder nicht darstellbar angegeben wird. Der Unterschied zwischen "darstellbar" und "nicht darstellbar" kann, auf das ganze Organ bezogen, sehr groß oder sehr gering sein. Auch wird der Begriff "vollständige Darstellbarkeit" nicht weiter präzisiert. Dieses Verfahren erscheint deshalb zu wenig abgestuft und muß zu willkürlichen Einordnungen führen. Etliche der verwendeten Strukturen sind außerdem nur selten durch Gasüberlagerung in ihrer Beurteilbarkeit beeinträchtigt, sind also zur Überprüfung einer entblähenden Medikation wenig geeignet.

Für die Arbeit von GLADISCH, ELFNER, MASSNER und ULRICH (1985), welche gleichartige Zielkriterien verwandt haben, gelten dieselben Einwände.

In welchem Maß auch die sonographische Beurteilung von streng definierten Zielkriterien individuellen Schwankungen unterliegt, zeigte die bereits dargestellte Reliabilitätsprüfung. Eine Umformulierung und eine zusätzliche Präzisierung war dabei erforderlich, um die gewünschte Übereinstimmung von > 80% zwischen den Untersuchern zu erreichen.

Bei 167 der im Rahmen der Studie durchgeführten Sonographien war eine sinnvolle Anwendung der Zielkriterien auf das Pankreas möglich. Das Organ ließ sich in 24% der Fälle vollständig, in 22% dagegen überhaupt nicht abbilden. Aufgegliedert nach Regionen war das Corpus in 76%, das Caput in 62% und die Cauda in 28% der Fälle ausreichend darstellbar.

Im Vergleich dazu konnten WITTICH u. Mitarb. (1981) in einer Untersuchungsreihe von 211 Fällen in 47% Pankreaskopf und -körper direkt darstellen und in 36% den Organbereich anhand der peripankreatischen Viszeralgefäße eindeutig lokalisieren. Die Cauda war nur ausnahmsweise bei in Rückenlage untersuchten Patienten darstellbar. In 17% der Fälle war das Pankreas wegen intestinaler Gasüberlagerung oder narbiger Veränderungen sonographisch nicht einsehbar.

HABER, FREIMANIS und ASHER (1976) geben in Rückenlage eine Darstellbarkeit von 89% für Caput und Corpus an, die Cauda bezeichnen sie als "schlecht darstellbar".

WEILL u. Mitarb. (1979) berichten, daß in ihrem Untersuchungsgut von 135 Sonographien Caput und Corpus des normalen Pankreas in 82 % im Ultraschall erfasst würden. DE GRAAF, TAYLOR, SIMONDS und ROSENFELD (1978) konnten das Pankreas, mit Ausnahme des Schwanzes, in 90% darstellen, wozu allerdings in einem Teil der Fälle wiederholte Untersuchungen nötig waren.

Berücksichtigt man die variable Zusammensetzung der Patientenkollektive und die teilweise unterschiedlichen Untersuchungstechniken, korrelieren die in der vorliegenden Studie gefundenen prozentualen Anteile der sonographisch darstellbaren Pankreasregionen relativ gut mit den Angaben in der Literatur.

Trotz der oben erwähnten notwendigen strengen Definierung und Präzisierung der Zielkriterienbefundung, ist der dabei an die sonographische Darstellbarkeit der Zielorgane angelegte Bewertungsmaßstab mit dem der vorhandenen Literatur vergleichbar.

Entsprechende Angaben über die Darstellbarkeit von Aorta abdominalis und Nieren liegen in der Literatur nicht vor.

In der vorliegenden Studie findet sich bei der Auswertung der dokumentierten Zielkriterien kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen. Die Verteilung der sonographisch darstellbaren Regionen von Pankreas, Aorta, rechter und linker Niere auf die vier Gruppen liegt jeweils weit im Zufallsbereich. In keinem einzigen Fall der durchgeführten Berechnungen wird im χ^2 -Test die im Studienprotokoll festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit auf dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ auch nur annähernd erreicht.

Auch eine trendmäßige Verbesserung der sonographischen Darstellbarkeit bei einer der drei vorbereiteten Gruppen im Vergleich zur lediglich im nüchternen Zustand untersuchten Kontrollgruppe findet sich nicht.

Wie bereits dargelegt (siehe Seite 57 und 59) , darf man annehmen, daß die Ergebnisse an einem repräsentativen Patientengut gewonnen worden sind.

Im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Studie wird in einer Reihe von Publikationen (SOMMER u. Mitarb.

1977 , LAULOM u. Mitarb. 1978 , EHLE, LUTZ 1979 , BRUNETON u. Mitarb. 1981 , ARIENTI u. Mitarb. 1984 , GLADISCH u. Mitarb. 1985 , STRUVE u. Mitarb. 1985) über einen positiven Effekt von DMPS berichtet.

Methodische Mängel (Studiendesign, Zielkriterien, Fallzahlen) in mehr oder weniger großem Ausmaß, die bereits zu Beginn dieses Abschnitts (Seite 61 bis 65) dargestellt worden sind, schränken jedoch deren Aussagefähigkeit ein.

Dagegen kommen SURAMO u. Mitarb. (1984) bezüglich der Anwendung von Polysiloxanen zur selben Aussage wie die vorliegende Studie. Eine Verringerung des durchschnittlichen Gasgehaltes von Dünn- und Dickdarm nach DMPS-Gabe haben auch SUORANTA u. Mitarb. (1979) bei der Beurteilung von gut mit einander vergleichbaren Abdomenübersichtsaufnahmen nicht nachweisen können.

In der vorliegenden Studie konnte kein Nutzen einer Sonographievorbereitung mit dem Laxans X-Prep beobachtet werden. SCHERRER und MENU (1983) schränken das Ergebnis

ihrer Untersuchung dahingehend ein, daß sie zwar eine verbesserte Darstellbarkeit des Pankreas nach Gabe von X-Prep fänden, der Effekt aber nicht genügend ausgeprägt sei, um eine routinemäßige Anwendung dieser Methode zu rechtfertigen. SOMMER u. Mitarb. (1977) sowie MEIRE und FARRANT (1978) verneinen ebenfalls in ihren Studien die Möglichkeit, durch die von ihnen geprüften abführenden Maßnahmen die sonographische Darstellbarkeit der Abdominalorgane zu verbessern.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die routinemäßige Vorbereitung der Abdominalsonographie mit DMPS bzw X-Prep bzw der Kombination beider Substanzen nicht sinnvoll ist.

Doch besteht weiterhin die unbefriedigende Tatsache, daß oft wegen Gasüberlagerung eine Resonographie nötig wird. Da eine suffiziente Verminderung des intestinalen Gasgehaltes große Vorteile für die Abdominalsonographie bringen würde, dürfte dies auch weiterhin ein Gegenstand klinischer Untersuchungen sein. Ob beispielsweise die Anwendung darmmotilitätsfördernder Substanzen (RETTENMAIER 1983) Erfolg zeigt, bleibt durch weitere Studien zu prüfen.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Überlagerung der Abdominalorgane durch gashaltige Anteile des Magendarmtraktes stört häufig die Ultraschalldiagnostik durch Totalreflexion der Schallwellen und verhindert eine ausreichende Beurteilung.

Deshalb werden vielfach entblähende Medikamente zur Vorbereitung angewandt. Ihr Nutzen ist umstritten.

Die Auswirkung einer Vorbereitung mit dem Karminativum Dimethylpolysiloxan (DMPS) und/oder dem Laxans X-Prep auf die sonographische Darstellbarkeit von Abdominalorganen wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudie geprüft.

194 Patienten wurden in randomisierter Reihenfolge den vier Therapiegruppen A, B, C, D zugeteilt. Gruppe A diente als Kontrollkollektiv, Gruppe B erhielt eine halbe Portionsflasche X-Prep, Gruppe C 3500 mg DMPS und Gruppe D die Kombination beider Medikamente.

Für die Studie wurden alle während der Sammelphase neu auf die beteiligten fünf Allgemeinstationen der Medizinischen Klinik Innenstadt aufgenommenen Patienten rekrutiert, sofern für sie nicht einer der Ausschluß-

gründe (Übergewicht von mehr als 20% des Broca-Gewichts, Gravidität, in den letzten 4 Tagen durchgeführte Endoskopien bzw Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes, schwerkranke Patienten in sehr schlechtem AZ, vorausgegangene Intensivtherapie, Diarrhoe, medizinische Notfallsituationen, die zwingende Sofortmaßnahmen erfordern, frühere Teilnahme an der Studie) galt.

Die vier Behandlungsgruppen waren strukturgleich hinsichtlich des diskreten Merkmals Geschlecht sowie hinsichtlich der stetigen Merkmale Alter, Größe und Gewicht (Varianzanalyse). 23 Patienten gingen wegen nachträglichem Auftreten von Ausschlußkriterien nicht in die Endauswertung ein (Drop-outs). Die Strukturgleichheit der Kollektive wurde hierdurch nicht beeinträchtigt.

Vier erfahrene Untersucher führten die sonographische Erfassung der Zielkriterien nach zweitägiger schematischer Vorbereitung an 171 Patienten durch.

(Real-time Parallel-Scan Hellige SSD 250, Nennfrequenz des Schallkopfes 3,5 MHz.)

Dabei wurde die sonographische Beurteilbarkeit anhand der Zielorgane PANKREAS (Caput, Corpus, Cauda), RECHTER und LINKER NIERE (jeweils oberes, mittleres, unteres Drittel) sowie AORTA ABDOMINALIS (ganze Länge, mehr als die Hälfte, weniger als die Hälfte) bewertet.

Die vollständig sonographisch darstellbaren Abschnitte wurden als "vollständig beurteilbar" dokumentiert.

Jeder Patient wurde abschließend über die Verträglichkeit der Vorbereitung befragt.

Die Auswertung der dokumentierten Zielkriterien (Kontingenztafeltest) ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen. Die Verteilung der sonographisch darstellbaren Regionen von Pankreas, Aorta, rechter und linker Niere auf die vier Gruppen liegt jeweils weit im Zufallsbereich.

In keinem einzigen Fall der durchgeführten Berechnungen wird im X^2 -Test die im Studienprotokoll festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit auf dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ auch nur annähernd erreicht. Auch eine trendmäßige Verbesserung der sonographischen Darstellbarkeit bei einer der drei vorbereiteten Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe findet sich nicht.

Bei der Verträglichkeit der geprüften Therapiezweige lassen sich nur bei den erhobenen Nebenwirkungen "Durchfall" und "Abdominelle Schmerzen" deutliche Unterschiede erkennen. Wie zu erwarten, sind diese Häufungen in den Gruppen, die das Laxans X-Prep erhielten, aufgetreten.

ANHANG

- Literaturverzeichnis
- Studienprotokoll
- Dokumentationsbögen

Anders A:

Zur Vorbereitung von Rektoskopien
Fortschr. Med. 92: 711-712 (1974)

Arienti V, Miglio F, Bolondi L, Casanova P, Testa S,
D'Ambro A, Gasbarrini G:

Valutazione del dimeticone sul sintomo "meteorismo"
La clinica terapeutica 108: 291-296 (1984)

Ausman D C:

Preparation for Special X-Ray Studies with Simethicone
J Am Geriatr Soc 13: 307-312 (1965)

Baker M L, Dalrymple G V:

Biological Effects of Diagnostic Ultrasound: A Review
Radiology 126: 479-483 (1978)

Behan M, Kazam E:

The Echographic Characteristics of Fatty Tissues and
Tumors
Radiology 129: 143-151 (1978)

Berkowitz D, Rasansky H, Rosner K:

The Treatment of Intestinal Gas with a New Defoaming
Agent
Am J Gastroenterology 37: 70-72 (1962)

Bernstein J E, Kasich A M:

A Double-Blind Trial of Simethicone in Functional
Disease of the Upper Gastrointestinal Tract
J Clin Pharmacol 14: 617-623 (1974)

Bernstein J E, Schwartz S R:

An Evaluation of the Effectiveness of Simethicone in
Acute Upper Gastrointestinal Distress
Curr Ther Res 16: 617-620 (1974)

Bliesener J A, Mayer R:

Erfahrungen mit X-Prep bei Kindern
Kliniker 7: 828-834 (1978)

Bree R L, Schwab R E:

Contribution of Mesenteric Fat to Unsatisfactory
Abdominal and Pelvic Ultrasonography
Radiology 140: 773-776 (1981)

Brockmann W P:

Sonographie des Abdomens: Patientenvorbereitung mit
Polysiloxanpräparaten
DMW 108: 1493-1494 (1983)

Bruneton J N, Fenart D, Caramella E, Roux P, Occelli J P:

Utilisation de Pereflat dans la préparation systématique
des examens échographiques de l'abdomen et du pelvis
M. C. D. 10: 77-79 (1981)

Communication From The AIUM Bio-Effects Committee
August 1976

J Clin Ultrasound 5: 2-4 (1977)

Daily M E, Rider J A:

Silicone Antifoam Tablet in Gastroscopy
JAMA 155: 859 (1954)

Danhof I E, Stavola J J:

Accelerated Transit of Intestinal Gas with Simethicone
Obstet. Gynecol. 44: 148-154 (1974)

Doust B D, Pearce J D:

Gray-Scale Ultrasonic Properties of the Normal
and Inflamed Pancreas
Radiology 120: 653-657 (1976)

Ehler R, Lutz H:

Beurteilung der Wirksamkeit von Carminagal-Dragee
mittels Sonographie (B-Scan)
Fortschr. Med. 97: 729-732 (1979)

Entine J H:

Evaluation of a New Drug (Methylpolysiloxane) in the
Treatment of Postoperative Gaseous Distress
J Abdominal Surg 4: 123-125 (1962)

Erhart K P:

Zur Vorbereitung operativer Koloneingriffe
Fortschr. Med. 91: 887-888 (1973)

Ferrucci J T:

Body Ultrasonography (First of Two Parts)
The New England Journal of Medicine 300: 538-542 (1979)

Body Ultrasonography (Second of Two Parts)
The New England Journal of Medicine 300: 590-602 (1979)

Filly R A, Freimanis A K:

Echographic Diagnosis of Pancreatic Lesions
Radiology 96: 575-582 (1970)

Filly R A, Carlsen E N.

Newer Ultrasonographic Anatomy in the Upper Abdomen:
11. The Major Systematic Veins and Arteries with a
Special Note on Localisation of the Pancreas
J Clin Ultrasound 4: 91-96 (1976)

Forth W, Rummel W:

Laxantien -Pharmakotherapie der Obstipation
Forth W (Hrsg):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
3. Aufl. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographischen Institut:
276-281 (1980)

Gasster M, Westwater J O, Molle W E:

Use of a Defoaming Agent in Gastroscopy
Gastroenterology 27: 652-655 (1954)

Gibstein A, Cooper J J, Wisot A L, Rosenthal A H:

Prevention of Postoperative Abdominal Distension and
Discomfort with Simethicone
Obstet. Gynecol. 38: 386-390 (1971)

Gladisch R, Elfner B, Massner B, Ulrich H:

Prämedikation zur abdominellen Sonographie - Vergleich
zweier Dimethicone-Präparate
Ultraschall 6: 114-117 (1985)

de Graaff C S, Taylor K J W, Simonds B D, Rosenfield A J:

Gray-Scale Echography of the Pancreas
Radiology 129: 157-161 (1978)

Haber K, Freimanis A K, Asher W M:

Demonstration and Dimensional Analysis of the Normal
Pancreas with Gray-Scale Echography
Am J Roentgenol 126: 624-628 (1976)

Hauger W:

Zur Kolonvorbereitung für die Doppelkontrastuntersuchung
L.M.D. 4: 125-130 (1974)

Hasford J:

Die Wertigkeit des Karminativums Paractol, des Laxans X-Prep
und ihrer Kombination für die sonographische Darstellbarkeit
von Abdominalorganen - eine randomisierte, placebokontrollierte
Studie - Biometrischer Auswertbericht
ISB Materialienband Nr 13 München (1985)

Heldwein W:

Die Bedeutung der Sonographie in der Diagnostik der
chronischen Pankreatitis
Verdauungskrankheiten 2: 106-111 (1984)

Hirschowitz B I, Bolt R J, Pollard H M:

Defoaming in Gastroscopy with Silicone
Gastroenterology 27: 649-651 (1954)

Hoch C W:

Methylpolysiloxane for Flatulence and Distension
Med Times 90: 291-293 (1962)

Kimura K K, Treon J F, Benson F R:

Therapeutic Use of Methylpolysiloxane
Curr Ther Res 6: 202-216 (1964)

Kremer H (Hrsg.):

Sonographische Diagnostik innerer Erkrankungen
München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1982

Laulom J P, Sicart M, Delorme G:

Apport d'un nouvel antimétéorique dans la préparation
des malades pour échotomographie abdominale
Ann. Radiol. 21: 607-609 (1978)

Leopold G R, Asher W M:

Deleterious Effects of Gastrointestinal Contrast Material
on Abdominal Echography
Radiology 98: 637-640 (1971)

Lieberthal M M, Frank H D:

Silicone in the Relief of Gaseousness: A Double Blind
Study
Conn Med 27: 548-551 (1963)

Marks W M, Filly R A, Callen P W:

Ultrasonic Evaluation of Normal Pancreatic Echogenicity
and its Relationship to Fat Deposition
Radiology 137: 475-479 (1980)

Martínez F J R, Linhart P:

Sonographie des Abdomens
Stuttgart, New York: F.K.Schattauer Verlag, 1982

Meire H B, Farrant P:

Preparation of the patient for abdominal ultrasound
scanning
British Journal of Radiology 51: 387-388 (1978)

Naujokat B:

Klinische Erfahrung mit der Verabreichung von Senna-
präparaten zur Darmentleerung vor Röntgenuntersuchungen
Röntgen-Bl. 22: 415-417 (1969)

Oswald W J:

Treatment of Flatulence with Methylpolysiloxane
Curr Ther Res 3: 443-446 (1961)

Pellegrino P C, Silberner H B:

Management of Gastroenteric Gas Syndromes
Am J Gastroenterology 36: 450-458 (1961)

Pochhammer K-F, Székessy T, Cromme R:

Untersuchungsbedingungen für die Oberbauchsonographie
in Abhängigkeit vom Tagesrhythmus
Ultraschall 3: 219-221 (1982)

Raymond H W:

Fundamentals of Abdominal Sonography
New York, San Francisco, London: Grune & Statton, 1979

Reinhardt W I:

The Treatment of Gastrointestinal Gas
Med Times 89: 1099-1101 (1961)

Rettenmaier G:

Vorbereitung zur Abdominalsonographie
DMW 108: 598 (1983)

Rider J A, Moeller H C:

Use of Silicone in the Treatment of Intestinal Gas
and Bloating
JAMA 174 :2052-2054 (1960)

Rider J A:

Intestinal Gas and Bloating: Treatment with Methyl
Polysiloxane
Am Pract 11: 52-57 (1960)

Experience with the Use of a Defoaming Agent in the
Treatment of Gastrointestinal Gas
Ann NY Acad Sci 150: 170-177 (1968)

Roberts M, Settler E, Arlen M, Friedman H P:

Methyl Polysiloxane in Postoperative Gas Pains
JAMA 183: 595-597 (1963)

Rott H-D:

Zur Frage der Schädigungsmöglichkeit durch diagnostischen
Ultraschall
Ultraschall 2: 56-64 (1981)

Sample W F:

Techniques for Improved Delineation of Normal Anatomy
of the Upper Abdomen and High Retroperitoneum with
Gray-Scale Ultrasound
Radiology 124: 197-202 (1977)

Sarti D A, Lazere A:

Reexamination of the Deleterious Effects of Gastrointestinal
Contrast Material on Abdominal Echography
Radiology 126: 231-232 (1978)

Scherrer A, Menu Y:

La préparation au lavement baryté est-elle une bonne
préparation à l'échographie?
J. Radiol. 64: 509-510 (1983)

Sewing K-Fr:

Obstipation
Fülgraff G, Palm D:
Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. 5. Aufl.
Stuttgart, New York: G.Fischer Verlag: 150-153 (1984)

Sommer G, Filly R A:

Patient Preparations to Decrease Bowel Gas:
Evaluation by an Ultrasonographic Measurement
J Clin Ultrasound 5: 87-88 (1977)

Sommer G, Filly R A, Laing F C:

Use of Simethicone as a Patient Preparation for
Abdominal Sonography
Radiology 125: 219-221 (1977)

Sommer F G, Filly R A, Minton M J:

Acoustic Shadowing Due to Refractive and Reflective
Effects
AJR 132: 973-977 (1979)

Sommer F G, Taylor K J W:

Differentiation of Acoustic Shadowing Due to Calculi
and Gas Collections
Radiology 135: 399-403 (1980)

Struve C:

Ultraschalltomographie des Abdomens
München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1980

Struve C, Ulrich H, Nowack H:

Untersuchung zur Wirksamkeit einer Sonographie-Prämedikation
mit Polydimethylsiloxan
Krankenhausarzt 58: 350-354 (1985)

Suoranta H, Standertskjöld-Nordenstam C-G, Lähde S:

The Value of Simethicone in Abdominal Preparation
Radiology 133: 307-308 (1979)

Suramo I, Hyvärinen S, Lohela P, Lähde S:

The effects of drugs, position of the patient and
filling of the stomach on pancreatic sonography
Annals of clinical research 16 Suppl 40: 62-64 (1984)

Taylor K J W:

Current Status of Toxicity Investigations (Review)
J Clin Ultrasound 2: 149-154 (1974)

Verau W, Anger K:

Erfahrungen mit X-Prep in der Vorbereitung zur Ganz-
körperszintigraphie
Röntgenpraxis 26: 53-62 (1973)

Vuoria P, Suramo I, Hyvarinen S:

Transmission Media for Ultrasonography
Radiology 135: 520-522 (1980)

Weill F, Schraub A, Eisenscher A, Bougoin A:

Ultrasonography of the Normal Pancreas
Radiology 123: 417-423 (1977)

Weill F S:

Ultraschalldiagnostik in der Gastroenterologie
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1982

Weiss J:

Etiology and Management of Intestinal Gas
Curr Ther Res 16: 909-920 (1974)

Wittich G, Czembirek H, Fürst K, Schneider F:

Qualitätskriterien der Pankreassonographie
Fortschr. Röntgenstr. 135: 68-72 (1981)

Klinische Prüfung eines Karminativums (Paractol
flüssig) und eines Laxans (X-Prep) gegen Placebo
als Vorbereitung zur Oberbauch-Sonographie

Studienleitung der klinischen Prüfung:

Dr. med. W. Heldwein (Medizinische Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Direktor
Prof. Dr. E. Buchborn)

Dr. med. Th. Sommerlatte (Medizinische Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Direktor
Prof. Dr. E. Buchborn)

Dr. med. J. Hasford (Biometrisches Zentrum für Therapie-
studien, Leiter Prof. Überla)

Statistische Auswertung:

Biometrisches Zentrum für Therapiestudien (Dr. J. Hasford)

Beteiligte Firmen:

Homburg, Dr.med. Heinz Ulrich, Frankfurt
Mundipharma GmbH, Dr. Uwe Dethlefsen, Limburg

Untersucher:

Dr. W. Heldwein
PD. Dr. P. Lehnert
PD. Dr. W. Londong
Dr. St. Müller-Lissner
Dr. Th. Sommerlatte

Datensammlung:

Frau G. Littig

Studienprotokoll vom 20. 12. 83

1. Einleitung und Ziele der Studie

Die sonographische Darstellung von Organen erfordert ein schallleitendes Medium zwischen Schallkopf und Zielorgan. Neben dem stark schallabsorbierenden Knochen stellt die intestinale Luft den Hauptstörfaktor bei der Oberbauch-Sonographie dar. Vielfach wird deshalb eine Vorbereitung mit entblähenden Medikamenten durchgeführt. Der Effekt dieser Vorbereitung ist umstritten. Bisherige Publikationen sind vor allem wegen der wenig präzise formulierten Zielkriterien nur bedingt verwertbar.

Ziel der Studie ist es, den Effekt eines Karminativums (Paractol liquidum), eines Purgativums (X-Prep) bzw. beiden zusammen gegen Placebo hinsichtlich der Darstellbarkeit von Abdominalorganen zu prüfen.

2. Zielkriterien

Pankreas:

nicht beurteilbar (Begründung) _ _ _ _ _

vollständig beurteilbare Abschnitte:

- ☐ - keine
- ☐ - Caput
- ☐ - Corpus
- ☐ - Cauda

Aorta:

nicht beurteilbar (Begründung) _ _ _ _ _

vollständig beurteilbare Abschnitte:

- ☐ - keine
- ☐ - weniger als die Hälfte

- ☐ - mehr als die Hälfte
- ☐ - über gesamte Länge

Nieren:

nicht beurteilbar (Begründung) _ _ _ _ _

vollständig beurteilbare Abschnitte:

rechts	links	
☐	☐	- keine
☐	☐	- oberes Drittel
☐	☐	- mittleres Drittel
☐	☐	- unteres Drittel

vollständig = jeweiliger Abschnitt soweit beurteilbar, daß ein sonographisch darstellbarer pathologischer Befund mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Einzelne Organe werden nicht beurteilt, wenn eine sinnvolle Anwendung der Kriterien nicht möglich ist.

Das Pankreas wird in Rückenlage und aufrecht in stehender oder sitzender Position untersucht, die Nieren in Rückenlage und in schräger Seitenlage, die Aorta in Rückenlage (Längsschnitt).

Die Zielkriterien wurden in einer Vorstudie von den beteiligten 5 Untersuchern hinsichtlich der Übereinstimmung der Beurteilung geprüft. Jeder Untersucher war in diesem Rahmen bei mindestens 10 Patienten beteiligt. Die Übereinstimmung ist nach statistischen Erfordernissen ausreichend.

3. Aufnahmekriterien

Die Patienten werden während der Sammelphase fortlaufend aus den morgentlichen Neuaufnahmen der Stationen 6, 19 und 4 re-

krutiert. Notaufnahmen, Aufnahmen am Wochenende sowie Verlegungen vom Wachsaal werden nicht miteinbezogen.

4. Ausschlußkriterien

1. Bettlägerige Patienten
2. Übergewicht mehr als 20 % über Broca-Gewicht
3. Diarrhoe
4. Unmittelbar vorausgegangene Endoskopie bzw. Röntgenuntersuchung
5. Gravide Patientinnen
6. Medizinische Notfallsituation, die zwingende, vom Studienplan abweichende Sofortmaßnahmen erfordert.

5. Randomisierung

Die Prüfung ist formal eine kontrollierte Doppelblindstudie mit der 'double dummy'-Technik, wobei X-Prep aufgrund seiner deutlich unterschiedlichen Wirkung von Verum und Placebo nicht exakt doppelblind geführt werden kann.

Die Randomisierungslisten erstellt Herr Dr. Hasford. Placebo- bzw. Verum-Präparationen werden von den beteiligten Firmen hergestellt. Die Endverpackungen werden von Vertretern der beiden beteiligten Firmen unter Aufsicht von Herrn Dr. Hasford nach dem Randomisierungsplan abgepackt und mit den jeweils zugehörigen Code-Nummern des Randomisierungsplanes versehen. Die endgültigen Medikamente werden für jeden Patienten speziell und gleich aussehend verpackt der Medizinischen Klinik Innenstadt zugeschickt. Jeder Code-Nummer ist ein verschlossener Umschlag mit der Angabe, um welche Präparate es sich handelt, beigelegt.

Die Verteilung der Präparate an die Patienten nach Randomisierung erfolgt durch Frau Littig in Zusammenarbeit mit den Schwestern der jeweiligen Station. Die Untersucher sind von der Organisation bezüglich der einzelnen Vorbereitungsgruppen ausgeschlossen.

Die Randomisierungsliste verbeibt bei Herrn Dr. Hasford im Biometrischen Zentrum für Therapiestudien, sowie bei den Vertretern der beteiligten Firmen.

6. Behandlungsgruppen

Jeder Patient wird über 2 Tage vorbereitet. Als voller Vorbereitungstag wird gewertet, wenn die Vorbereitung vor 14.00 Uhr beginnt. Aus organisatorischen Gründen sollte die Vorbereitung möglichst noch am Aufnahmetag beginnen. Für diese Organisation ist Frau G. Littig zuständig.

Es werden verabreicht:

1) Paractol flüssig 3 x 2 Eßlöffel über 2 Tage

1. Tag: 2 Eßlöffel jeweils um 14⁰⁰, zum Abendessen und vor dem Schlafengehen.

2. Tag: 2 Eßlöffel jeweils zu den Mahlzeiten

Untersuchungstag: 2 Eßlöffel um 7⁰⁰ morgens.

2) X-Prep Verum bzw. Placebo: Am Vortag der Untersuchung um 14⁰⁰ Uhr 1/2 Flasche mit nachfolgend mindestens 1 1/2 Litern kohlen säure-freier Flüssigkeit bis zum Schlafengehen.

Der Patient erhält die normale Kost, bleibt aber am Tag der Untersuchung nüchtern. Kohlen säurehaltige Getränke sind nicht erlaubt.

Die Patienten werden nach Randomisierung den folgenden 4 Behandlungsgruppen zugeordnet:

Gruppe A: 2 Flaschen Paractol Placebo, 1 Flasche X-Prep Placebo.

Gruppe B: 2 Flaschen Paractol Placebo, 1 Flasche X-Prep Verum.

Gruppe C: 2 Flaschen Paractol Verum, 1 Flasche X-Prep Placebo.

Gruppe D: 2 Flaschen Paractol Verum, 1 Flasche X-Prep Verum.

7. Zusatztherapie

Jede zusätzliche medikamentöse Therapie ist im Prüfbogen zu dokumentieren.

8. Beendigung der Studie für den einzelnen Patienten

Die Studie endet für den Patienten, wenn nach Randomisierung und jeweiliger Vorbereitung die Zielkriterien sonographisch erfaßt sind.

9. Drop outs

Mögliche drop-out-Gründe sind durch das Auftreten eines der Ausschußkriterien nach Studieneintritt gegeben.

10. Vorgesehene Fallzahlen

Es sollen 200 Patienten in die Studie eingebracht werden. Die Sammelphase wird voraussichtlich 2-3 Monate betragen.

Nach Dokumentation von 100 Fällen soll eine Zwischenauswertung erfolgen. Ergibt sich bei dieser Auswertung, daß Gruppe C signifikant wirksam ist, so soll diese gegen eine weitere Gruppe E ausgetauscht werden (1 Flasche Paractol Placebo, 1 Flasche Paractol Verum, 1 Flasche X-Prep Placebo). Ergibt sich, daß Gruppe D signifikant wirksam ist, so soll diese gegen eine weitere Gruppe F ausgetauscht werden (1 Flasche Paractol Placebo, 1 Flasche Paractol Verum, 1 Flasche X-Prep Verum).

11. Datensammlung

Von allen Patienten, die während der Sammelphase auf die beteiligten Stationen aufgenommen werden, sollen die Stammdaten erfaßt und ggf. Ausschußkriterien protokolliert werden. Akzeptanz und Nebenwirkungen der Präparate werden schematisch abgefragt.

12. Datenverarbeitung und Statistik

Nach Datenaufbereitung (Fehlerprüfung, Plausibilitäten) werden die Daten zunächst deskriptiv dargestellt (z.T. graphisch). Dann wird geprüft, ob die Störgrößen auf die Gruppen gleich verteilt sind, oder ob sie gegebenenfalls durch Kovarianzanalysen (stetige Variable) oder log-lineare Ansätze (diskrete Variable) berücksichtigt werden müssen. Geprüft wird ebenfalls, ob durch vorzeitige Ausscheider (Dropouts) die Strukturgleichheit der Gruppen beeinträchtigt worden ist.

Dann werden die Gruppen anhand der einzelnen Zielkriterien miteinander verglichen (Kontingenztafeltests, Rangsummentests).

Eine Zwischenauswertung findet nach 100 rekrutierten Patienten statt. Die Ergebnisse werden mit den verantwortlichen Ärzten der beteiligten Kliniken ohne Angabe der Medikamentengruppen besprochen.

Für die Endauswertung wird bezüglich der Hauptzielkriterien eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ festgelegt.

Die Auswertung bezieht sich sowohl auf die einzelnen Organe als auch auf die Organe gemeinsam in einem Score zusammengefaßt. Bei Überlegenheit der Therapien C und D gegenüber Placebo beim Gesamtscore auf dem 1%-Niveau wird dieser Therapiezweig abgebrochen und durch einen dosisärmeren ersetzt.

Die Untersuchungen zur Reliabilität der sonographischen Befundungen wird nach Häufigkeiten der Übereinstimmung ausgewertet. Der zufallskorrigierte Reliabilitätskoeffizient k wird berechnet.

- 89 -
Sonographie - Vorbereitungsstudie

keine Angabe = 0
ja = 1
nein = 2

lfd. Nr.

Name:

Vorname:

Geb.-datum

Station:

Alter:

Geschlecht (männl.=1, weibl.=2)

Größe (cm):

Broca-Gewicht + 20%

Gewicht (kg):

Körpergewicht

Broca-Gewicht (kg) =

Aufnahme in die Studie wenn nein, wegen:

Übergewicht RÖ- od. Endoskopievoruntersuchung in den letzten 4 Tagen

Diarrhoe Gravidität

Notfalluntersuchung Sonstiges

Bettlägrigkeit

Bereits einmal in Studie gewesen

Übrige Medikation (Vorbereitungsphase):

Diagnosen:

Bemerkungen:

Therapiebeginn:

Akzeptanz: Geschmack: (angenehm = 1, akzeptabel = 2, unangenehm = 3, ohne Angaben = 4)

Nebenwirkungen:

Durchfall (> 3 - 4 Std.) Blähungen

Abdominelle Schmerzen Übelkeit

Erbrechen Schwächegefühl, Mattigkeit

Sonstiges:

Sonographie - Vorbereitungsstudie

lfd. Nr. 1 4

Name: _____

Vorname: _____

Geb.-datum 5

Station: _____

11 PankreasBeurteilbar: nein ☐ 2/13 ja ☐ 1/13

wenn nein, Begründung: _____

wenn ja, vollständig beurteilbare Abschnitte:

keine ☐ 1/14caput ☐ 1/15corpus ☐ 1/16cauda ☐ 1/17AortaBeurteilbar: nein ☐ 2/18 ja ☐ 1/18

wenn nein, Begründung: _____

wenn ja, vollständig beurteilbare Abschnitte:

keine ☐ 1/19weniger als die Hälfte ☐ 2/19mehr als die Hälfte ☐ 3/19über gesamte Länge ☐ 4/19NierenBeurteilbar: nein ☐ 2/20 ja ☐ 1/20

wenn nein, Begründung: _____

wenn ja, vollständig beurteilbare Abschnitte:

	rechts	links
keine	☐ 1/21	☐ 1/25
oberes Drittel	☐ 1/22	☐ 1/26
mittleres Drittel	☐ 1/23	☐ 1/27
unteres Drittel	☐ 1/24	☐ 1/28

Datum: Untersucher: _____

29

35

vollständig = jeweiliger Abschnitt soweit beurteilbar, daß ein sonographisch darstellbarer pathologischer Befund mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Einzelne Organe werden nicht beurteilt, wenn eine sinnvolle Anwendung der Kriterien nicht möglich ist. Der Pankreas wird in Rückenlage und aufrecht in stehender oder sitzender Position untersucht, die Nieren in Rückenlage und schräger Seitenlage, die Aorta in Rückenlage (Längsschnitt).

Allen an Planung und Durchführung der Studie beteiligten
Mitarbeitern der Medizinischen Klinik Innenstadt München
möchte ich an dieser Stelle danken, da ich meine
Dissertation ohne ihre Beteiligung nicht hätte erstellen können.

Besonders fühle ich mich Herrn Dr. W. Heldwein und
Herrn Dr. J. Hasford (ISB München) für ihre Unterstützung
und Diskussion beim Abfassen meiner Arbeit verpflichtet.

LEBENS LAUF

Als erstes Kind des Arztes für Augenheilkunde Dr. M. Gustav Littig und seiner Frau Brigitta, geb. Böe, bin ich am 30. August 1958 in München geboren.

1963 zog ich mit meinen Eltern nach Deggendorf, wo ich 1964 in die Grundschule eintrat. 1968 wechselte ich auf das Comenius Gymnasium Deggendorf über, an dessen Neusprachlichem Zweig ich 1977 das Abitur ablegte.

Von September 1977 mit April 1978 war ich in der Klinischen Abteilung des Kinderzentrums München im Rahmen des Freiwilligen Sozialen Jahres tätig.

Im Sommersemester 1978 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität in München auf.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1980 ab, den ersten und zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1981 bzw 1983. Während des Praktischen Jahres besuchte ich das Chirurgische Tertial an der Chirurgischen Klinik Innenstadt in München, das Innere Tertial am Städtischen Krankenhaus in Landshut sowie eine Ausbildung in Psychiatrie am Bezirkskrankenhaus in Haar bei München.

Nach Bestehen des letzten Abschnitts der ärztlichen Prüfung erhielt ich im Mai 1984 die Approbation.

